

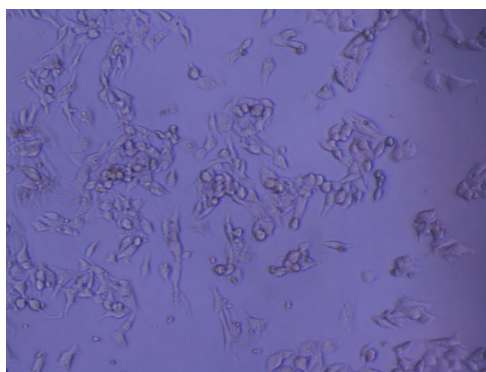
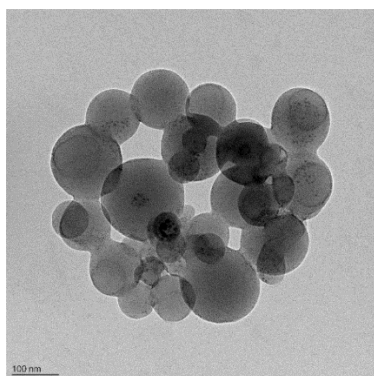


Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza



Trabajo final de máster

“Síntesis y caracterización de conjugados dendrímero fosfazeno-complejo metálico de oro o plata con propiedades antitumorales”



Autor: Óscar Villanova Caro

Dirigido por Dra. Josefina Jiménez

Junio de 2021

Realizado en el Dpto. de Química Inorgánica – Grupo de investigación: Cristales Líquidos y Polímeros

RESUMEN

En este trabajo se ha empleado el hexaclorociclotrifosfazeno como núcleo central para obtener dendrímeros-fosfazeno con grupos terminales piridina, para conjugarlos con complejos metálicos y obtener así metalodendrímeros de Au(I) y Ag(I). Se han sintetizado y caracterizado tres series de metalofosfazenos catiónicos, los de generación cero, $[G0-(pyML)_6](X)_6$ [$M = Ag$, $X = TfO$, $L = PPh_3$ (**1**) o PPh_2Me (**2**); $M = Au$, $X = NO_3$, $L = PPh_3$ (**4**) o PPh_2Me (**5**)] y $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (**3**); los de generación uno, $[G1-(pyML)_{12}](X)_{12}$ [$M = Ag$, $X = TfO$, $L = PPh_3$ (**6**), PPh_2Me (**7**) o PPh_2PEG (**8**); $M = Au$, $X = NO_3$, $L = PPh_3$ (**9**) o PPh_2Me (**10**)], y otro de segunda generación $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**). La citotoxicidad de **1-3**, **6**, **7** y **11** ha sido testada *in vitro* frente a dos líneas celulares tumorales humanas, MCF7 (adenocarcinoma de mama) y HepG2 (carcinoma hepatocelular). Los valores IC_{50} revelan una sobresaliente actividad antitumoral en comparación con sus precursores y con otros conocidos antitumorales. Los más bajos son para **11** ($0.34 \mu M$ frente a MCF7 y 0.26 frente a HepG2). La relación estructura-actividad es clara: (a) viene determinada por la presencia de la plata ($G0-(py)_6$, $G1-(py)_{12}$ y $G2-(py)_{24}$ no han mostrado actividad); (b) aumenta con el número de platas y la generación del dendrímero (compuesto **2** es más citotóxico que **3** y **11** lo es más que **6** y ambos más que **1**); (c) el ligando auxiliar coordinado a la Ag también influye en la citotoxicidad, siendo aquellos con PPh_3 los más tóxicos. Se ha estudiado, también, la capacidad de formar autoensamblados en agua de los compuestos **6** y **11**, mediante microscopía de transmisión electrónica (TEM) y dispersión dinámica de luz (DLS). Ambos compuestos forman estructuras autoensambladas, en concreto micelas esféricas, aunque en el caso de **6** no están bien definidas.

ABSTRACT

In this work the hexachlorocyclotriphosphazene has been used as a central core for the synthesis of phosphazene-based dendrimers, with pyridine terminal groups, to conjugate them with metallic complexes and obtain Au(I) and Ag(I) metallodendrimers. Three series of cationic metallophosphazenes have been synthesized and characterized, zero generation metallodendrimers, $[G0-(pyML)_6](X)_6$ [$M = Ag$, $X = TfO$, $L = PPh_3$ (**1**) or PPh_2Me (**2**); $M = Au$, $X = NO_3$, $L = PPh_3$ (**4**) or PPh_2Me (**5**)] and $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (**3**), first generation metallodendrimers, $[G1-(pyML)_{12}](X)_{12}$ [$M = Ag$, $X = TfO$, $L = PPh_3$ (**6**), PPh_2Me (**7**) or PPh_2PEG (**8**); $M = Au$, $X = NO_3$, $L = PPh_3$ (**9**) or PPh_2Me (**10**)], and second generation metallodendrimer $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**). Compounds **1-3**, **6**, **7** and **11** were screened for *in vitro* cytotoxic activity against two tumor human cell lines, MCF7 (breast adenocarcinoma) and HepG2 (hepatocellular carcinoma). IC_{50} revealed excellent antitumoral activity compared with their precursors and others known antitumoral

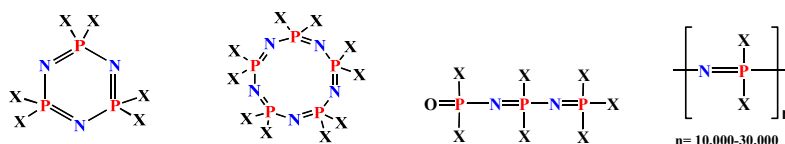
compounds. The lowest values are for **11** (0.34 μ M against MCF7 and 0.26 against HepG2). The structure-activity relationship is clear: (a) is determined by the presence of silver, (G0-(py)₆, G1-(py)₁₂ and G2-(py)₂₄ have shown no activity), (b) increase with the number of silvers and with the dendrimer generation (compound **2** is higher cytotoxic than **3** and **11** is higher cytotoxic than **6**, and both higher than **1**) (c) auxiliary ligand affects to the cytotoxicity, those complexes with PPh₃ ligand are the most cytotoxic. It has also been studied the ability of compounds **6** and **11** to form self-assembly structures in water using transmission electron microscopy (TEM) and dynamic light scattering (DLS). Both compounds form self-assembly structures, specifically spherical micelles, although in case of **6** are not well-defined.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
2.1 – Síntesis y caracterización de los dendrímeros fosfazenos de partida.....	5
2.2 – Síntesis y caracterización de los conjugados dendrímero fosfazeno-complejo metálico o metalofosfazenos.....	10
2.3 – Estabilidad de los metalofosfazenos en disolución de DMSO.....	18
2.4 – Actividad antitumoral. Ensayos de citotoxicidad.....	20
2.5 – Formación de autoensamblados en agua.....	21
3. CONCLUSIONES.....	24
4. PARTE EXPERIMENTAL	
4.1 – Síntesis de los productos de partida con metales.....	25
4.2 – Síntesis de los dendrímeros fosfazeno de partida.....	26
4.3 – Síntesis de los metalofosfazenos.....	29
5. ANEXOS	
5.1 – ANEXO 1. Instrumentación utilizada y reactivos. Ensayos de citotoxicidad	
5.1.1. Instrumentación utilizada y reactivos.....	31
5.1.2. Ensayos de citotoxicidad.....	32
5.2 – ANEXO 2. Datos de caracterización.	
5.2.1. Productos de partida con metales.....	33
5.2.2. Dendrímeros fosfazenos de partida.....	34
5.2.3. Metalofosfazenos.....	37
5.3 – ANEXO 3. Espectros de todos los compuestos.	
5.3.1. Espectros de productos de partida con metales.....	44
5.3.2. Espectros de los fosfazenos de partida.....	47
5.3.3. Espectros de los metalofosfazenos.....	64
5.4 – ANEXO 4. Imágenes de TEM.....	121
6. BIBLIOGRAFÍA.....	123

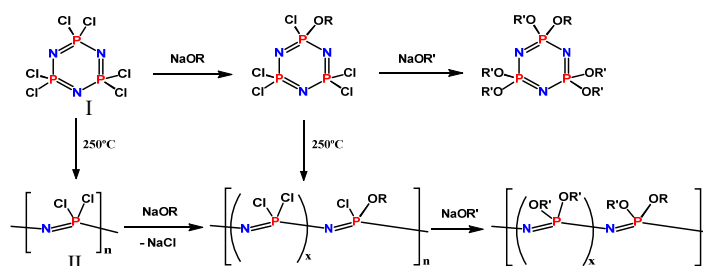
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En el grupo de investigación de *Cristales líquidos y Polímeros* en el que se ha realizado este trabajo, hay un gran interés en la síntesis de nuevas especies basadas en fosfazenos con aplicaciones biomédicas. En el trabajo de fin de grado realizado en este mismo grupo, se prepararon dendrímeros metalofosfazeno con el objetivo de estudiar sus propiedades antibacterianas y todos ellos mostraron una excelente actividad frente a bacterias Gram-negativas (*E. coli* ATCC 10536 y *P. aeruginosa* ATCC 15442) y Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 11632). Debido a los buenos resultados obtenidos, en este trabajo se ha querido dar un paso más y se ha preparado un mayor abanico de dendrímeros fosfazeno, de generación cero, de primera y segunda generación con grupos terminales piridina para coordinar metales (oro o plata) y estudiar su actividad antitumoral *in vitro* frente a dos líneas celulares tumorales humanas, MCF7 (adenocarcinoma de mama) y HepG2 (carcinoma hepatocelular). Dichos estudios citotóxicos han sido realizados por investigadores de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.



Esquema 1.

Los fosfazenos son compuestos basados en la unidad de repetición $[NPR_2]$, un esqueleto de P y N alternados que da lugar a una amplia gama de moléculas, desde oligómeros cíclicos o lineales hasta polímeros de alto peso molecular,^[1] como se puede ver en el Esquema 1. Los compuestos en los que más experiencia tiene nuestro grupo son los trímeros cíclicos (ciclotrífosfazenos) y los polímeros (polifosfazenos). En todos ellos, el método principal de síntesis es la sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el trímero comercial, hexaclorociclotrífosfazeno, $[N_3P_3Cl_6]$ (derivado I del Esquema 2) o en el polímero análogo, polidiclorofosfazeno (derivado II), como se recoge en el Esquema 2.



Esquema 2.

Este método de sustitución nucleófila es muy versátil y permite introducir casi cualquier grupo lateral en el fósforo, tanto de tipo orgánico, inorgánico u organometálico. ^[1, 2] Como las propiedades del fosfazeno dependen también de los grupos laterales, es posible prediseñar las propiedades de estos compuestos eligiendo apropiadamente dicho grupo. Así, se conocen un gran número de ciclofosfazenos (CPZs) y polifosfazenos (PPZs) con aplicaciones en campos diversos como biología, catálisis, luminiscencia, nanomateriales, etc. ^[3,4] Entre otras propiedades, la biocompatibilidad y biodegradabilidad del fosfazeno pueden controlarse mediante los grupos laterales adecuados, aspecto clave para su uso en medicina. ^[5] Por estos motivos, en los últimos años se está investigando en el uso de PPZs en aplicaciones, sobre todo, de transporte y emisión controlada de fármacos, aspecto que ha sido recientemente revisado. ^[6]

Las macromoléculas tienen grandes ventajas en este tipo de aplicaciones debido a su efecto de retención y permeabilidad aumentada (EPR), fenómeno por el cual los tumores pueden acumular determinadas moléculas, minimizándose los efectos secundarios que produce la quimioterapia. Así, los fármacos pueden ser encapsulados en macromoléculas como liposomas, micelas, vesículas poliméricas, o incluso pueden conjugarse a polímeros lineales o dendrímeros mediante enlaces covalentes. Esta conjugación polímero-fármaco resulta muy interesante para superar algunos problemas de los fármacos convencionales como son la baja solubilidad, los problemas de degradación, su baja biodisponibilidad o su alta dosis de toxicidad. En el campo de los fosfazenos, se conocen en la bibliografía algunos estudios en los que antibióticos, antivirales, antitumorales o fármacos contra la malaria se han unido a PPZs o CPZs. ^[6, 7] Los CPZs pueden usarse también como núcleo de dendrímeros, dando lugar a una gran variedad de moléculas ramificadas con una estructura monodispersa, en las que hay un mayor control de la pureza y del peso molecular que en el caso de los PPZs conocidos en la bibliografía, factores que son clave para su uso en medicina. ^[8]

En el campo de la medicina, la importancia de los complejos metálicos cada vez está siendo mayor. Son ampliamente conocidos complejos de plata (I) con propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales, como el AgNO_3 y la sulfadiazina de plata (AgSD), propiedades que han sido muy estudiadas y revisadas. ^[9] Además, en los últimos años, se han desarrollado algunos prometedores compuestos de plata antitumorales, que se han recogido en varias revisiones. ^[9c, 10,11,12] Recientemente, Akira et al. han preparado un complejo metálico, el tiosulfato de plata, con propiedades antitumorales, que muestra una gran citotoxicidad de forma selectiva hacia células de cáncer de mama MCF-7. Este complejo es capaz de acumular ROS en la célula cancerosa y, sin embargo, no se produce ni citotoxicidad ni acumulación de ROS en células normales. ^[13] Otro campo de estudio que está en auge es la biosíntesis de NPs metálicas con propiedades antitumorales. ^[14, 15] Para el oro, la investigación se

ha centrado principalmente en compuestos con estructuras SAuP y NAuP, por su similitud al Auranofin, un fármaco de oro que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide y que, además, tiene buenas propiedades antitumorales. Muchos de ellos tienen también buenas propiedades antibacterianas.^[16]

La versatilidad sintética de los fosfazenos permite diseñar y construir una amplia variedad de ligandos para coordinar a fármacos metálicos.^[17,18] Varios autores han preparado y estudiado las propiedades tumorales de conjugados de CPZs y PPZs con derivados de platino(II) ^[19] y, recientemente, Henke et al. han preparado conjugados polifosfazeno-fármaco, en los que fármacos anticancerígenos como el cisplatino o el oxaliplatino se coordinan al fosfazeno a través de un linker.^[20] Nuestro propio grupo ha publicado también recientemente el primer trabajo en el que se describen metalofosfazenos de plata con sobresalientes propiedades antitumorales y antimicrobianas.^[21]

En el TFG realizado en este mismo grupo el curso pasado, se sintetizaron los dos fosfazenos mostrados en la siguiente Figura 1, que tienen grupos laterales piridina terminales y se estudió su posibilidad de coordinación frente a complejos de oro y plata, $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_3]$ y $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$, obteniéndose los nuevos complejos catiónicos mostrados en la Figura 2.

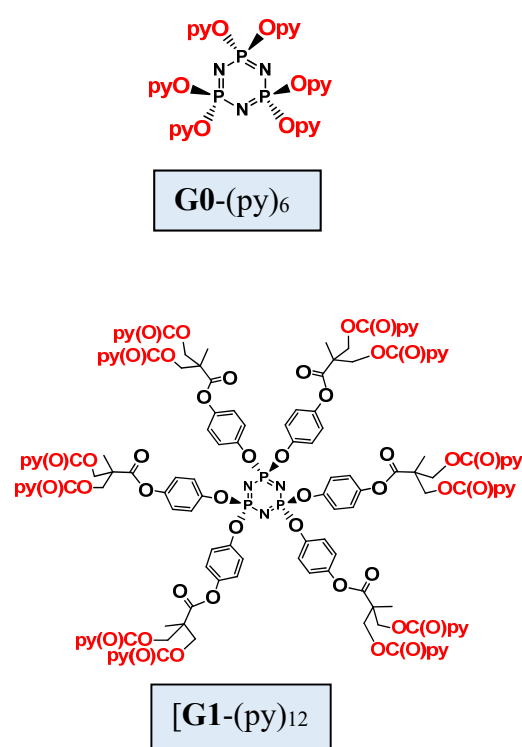


Figura 1. Fosfazenos de partida G0-(py)₆ y G1-(py)₁₂

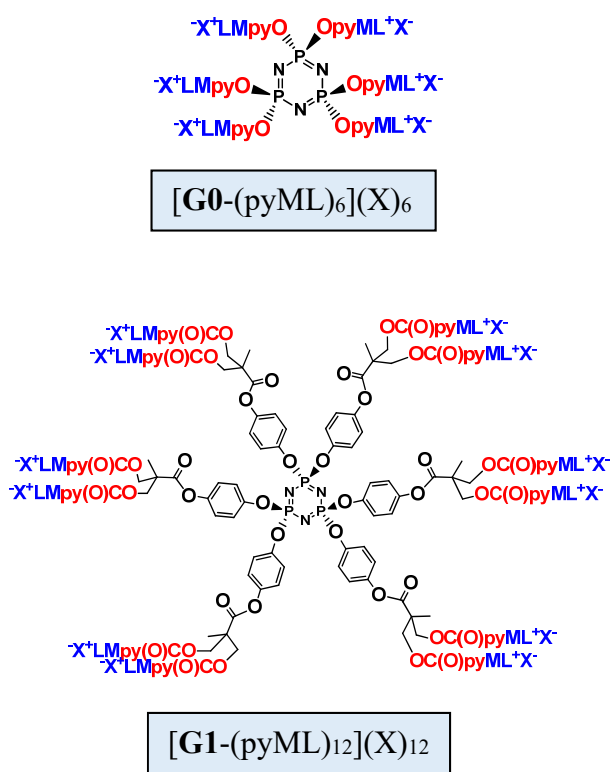


Figura 2. Metalofosfazenos. ML=Au(PPh₃), X= NO₃⁻; ML=Ag(PPh₃), X=TfO⁻ (TfO⁻= SO₃CF₃⁻)

Debido a los buenos resultados obtenidos, en este trabajo se ha querido dar un paso más y se ha preparado un mayor abanico de dendrímeros fosfazeno con grupos terminales piridina, no solo el de generación cero y uno (mostrados en la Figura 1 anterior), sino también el de segunda generación (ver Figura 3) con el objetivo de obtener nuevos complejos de oro y plata para estudiar sus propiedades antitumorales e investigar la influencia de la generación del metalodendrímero en dichas propiedades.

Otro objetivo adicional ha sido la síntesis de metalodendrímeros con diferentes ligandos auxiliares coordinados al metal, es decir no solo PPh_3 (como esencialmente se hizo en el TFG), sino también PPh_2Me y una fosfina biocompatible funcionalizada PEG, como la mostrada en la Figura 4, y estudiar su influencia en las propiedades antitumorales. Para obtener la fosfina biocompatible se utilizará el derivado metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀), comercial, de masa molecular media aproximada de 550

*
.

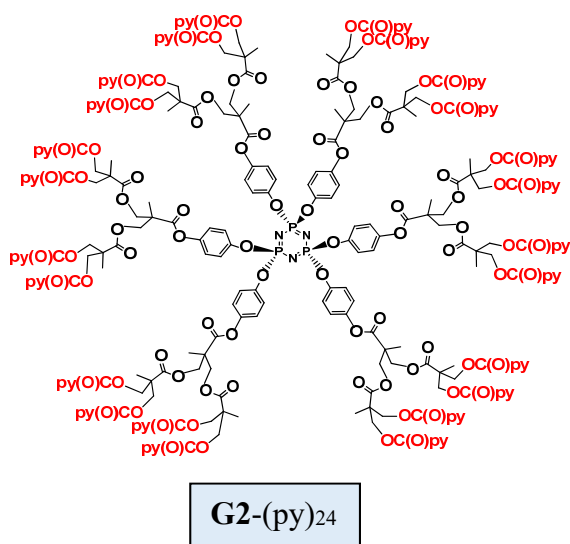


Figura 3. Dendrímero de G2

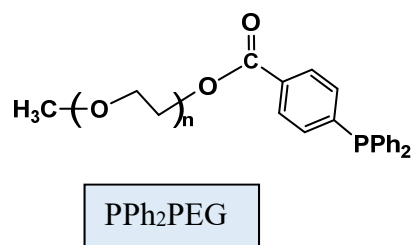


Figura 4. Fosfina biocompatible

De acuerdo con lo estudiado en el TFG, se espera que todos los metalodendrímeros obtenidos sean catiónicos y, por tanto, anfífilos. Se pretende estudiar también su capacidad de formación de estructuras autoensambladas en agua, micelas o vesículas, y la influencia de la generación del dendrímero en dicha estructura. La formación de agregados permitiría, además, la posibilidad de encapsular un segundo fármaco hidrófilo o hidrófobo en función del agregado formado en agua.

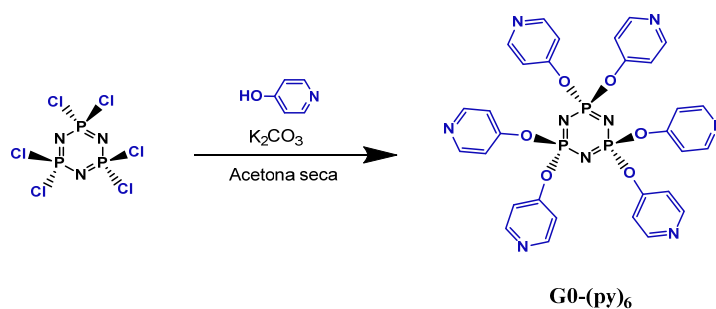
* El espectro de masas MALDI+ de este derivado comercial presenta una masa molecular media en número de 577.47, en peso de 592 y una polidispersidad de 1.025. Lo que significa que el número de unidades de repetición del etilenglicol es 12, $CH_3(OCH_2CH_2)_nOH$ ($n=12$)

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

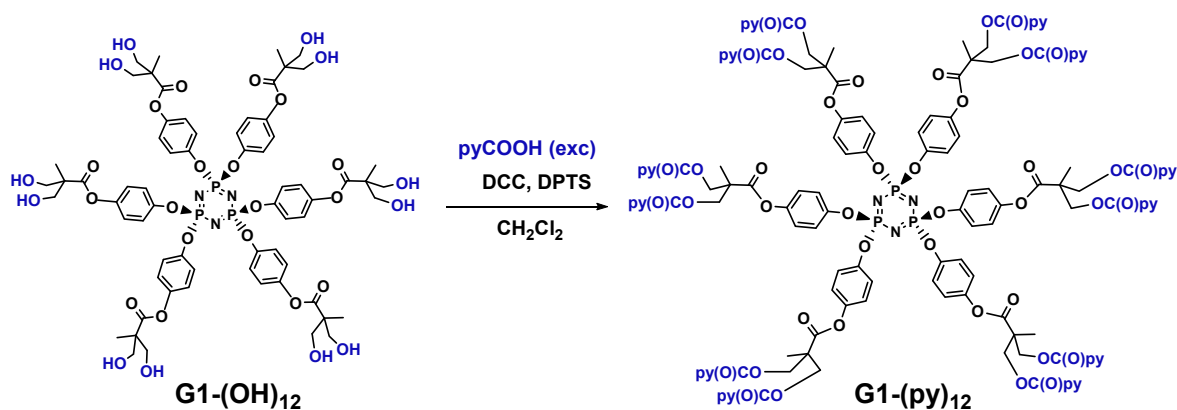
En los dos primeros apartados se va a describir de manera esquemática y breve la síntesis y caracterización de, por un lado, los dendrímeros fosfazeno de partida con grupos terminales piridina, de generación cero, una y dos, **G0-(py)₆**, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, y, por otro lado, la síntesis, caracterización y propiedades de los metalofosfazenos de plata y oro obtenidos. Los complejos metálicos de partida utilizados, [Ag(OTf)L] y [Au(ONO₂)L] (L = PPh₃, PPh₂Me) son bien conocidos y se prepararon ya en mi TFG, por los métodos descritos en la bibliografía.^[22] El fosfano biocompatible utilizado, PPh₂C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃, no es comercial y se ha sintetizado de acuerdo al procedimiento recogido en la parte experimental, donde se recogen también todos los datos de caracterización de éste y todos los compuestos obtenidos en este trabajo. Las técnicas de caracterización utilizadas han sido: análisis elemental, espectroscopía IR, espectrometría de masas, y RMN de ¹H, ³¹P{¹H}, ¹³C{¹H} (APT) y ¹⁹F{¹H}, experimentos bidimensionales HSQC ¹H-¹³C y espectroscopia UV-Vis, microscopía de transmisión electrónica (TEM) y dispersión dinámica de luz (DLS), estas tres últimas técnicas para la caracterización de los agregados.

2.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS DENDRÍMEROS FOSFAZENO DE PARTIDA

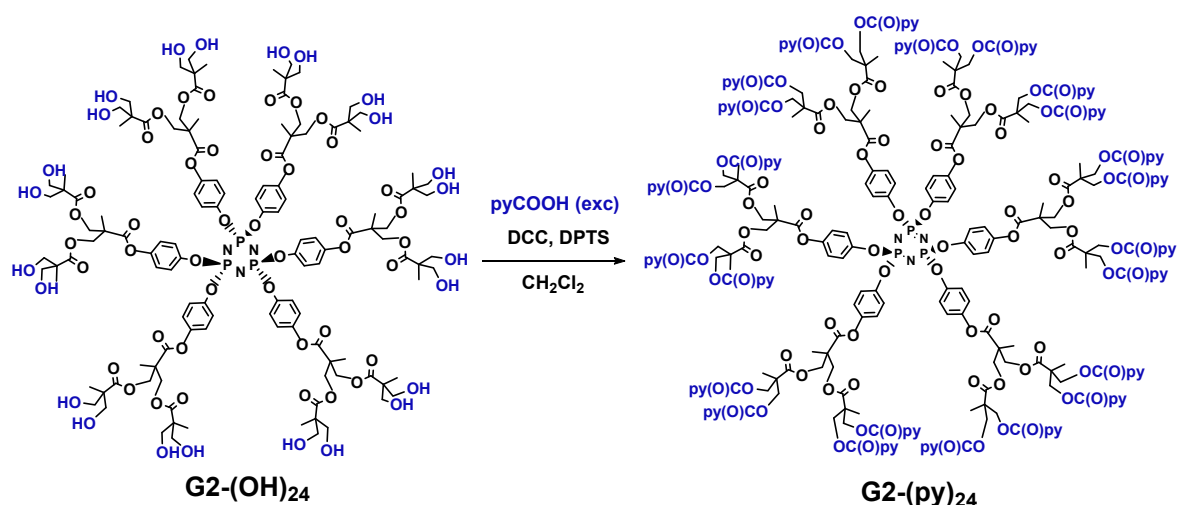
Los dendrímeros fosfazeno, **G0-(py)₆**, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, se preparan siguiendo las reacciones mostradas en los Esquemas 1,2 y 3, reacciones que ya estaban optimizadas en nuestro grupo de investigación.^[23,24] El de generación 0 y el de primera generación ya fueron preparados en mi trabajo fin de grado, aunque para este trabajo ha sido necesario volver a preparar el de primera generación. El fosfazeno de generación cero, **G0-(py)₆** se prepara a partir del hexaclorociclotrifosfazeno comercial, N₃P₃Cl₆, y los de primera y segunda generación a partir de los dendrímeros fosfazeno hidroxilados **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄** (ver Esquemas 2 y 3) por reacciones de condensación, con el empleo de dicitclohexilcarbodiimida (DCC), que se añade a baja temperatura (0°C), para activar el ácido isonicotínico y permitir que pueda reaccionar con el fosfazeno hidroxifuncionalizado.^[24]



Esquema 1. Síntesis del fosfazeno de generación cero, **G0-(py)₆**.

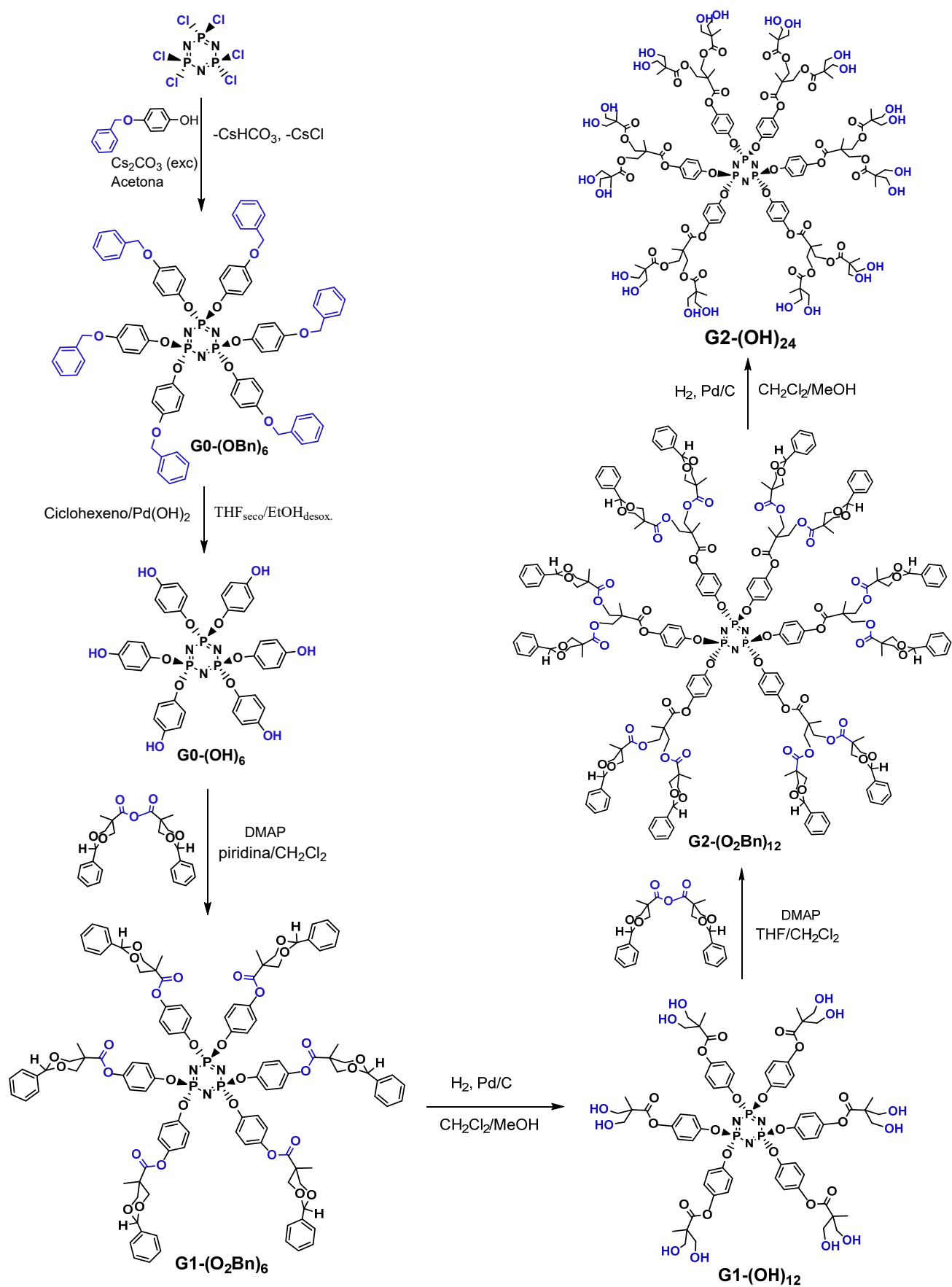


Esquema 2. Síntesis del fosfazeno de primera generación, G1-(py)₁₂



Esquema 3. Síntesis del fosfazeno de segunda generación, G2-(py)₂₄

En estos dendrímeros, el núcleo central es un ciclotrifosfazeno que está funcionalizado con seis, doce o veinticuatro grupos piridina terminales, según la generación del dendrímero. La unidad de repetición en los fosfazenos de primera y segunda generación es aquella derivada del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bisMPA), que se repite doce y veinticuatro veces, respectivamente. Todos los dendrímeros fosfazeno hidroxilados se obtienen a partir del derivado comercial $N_3P_3Cl_6$ ^[25] pero en el laboratorio se disponía del compuesto intermedio **G1-(O₂Bn)₆**, que se ha utilizado para preparar los dendrímeros de primera y segunda generación, como se muestra en el Esquema 4. Los derivados hidroxilados, tanto el de primera como el de segunda generación, se obtienen por hidrogenación de **G1-(O₂Bn)₆** y **G2-(O₂Bn)₁₂** en un reactor autoclave a 7 atm de presión, utilizando Pd/C (5%) como catalizador. Por su parte, la preparación del fosfazeno **G2-(O₂Bn)₁₂**, con grupos protectores bencilideno se lleva a cabo mediante la adición de exceso del anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico al fosfazeno hidroxilado de primera generación, **G1-(OH)₁₂**, y con el empleo de 4-(dimetilamino)piridina como catalizador. ^[25]



Esquema 4. Ruta sintética para la obtención de los fosfazenos hidroxilados.

Las reacciones de obtención de todos los fosfazenos, excepto aquellas para obtener **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, se monitorizan mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la muestra de reacción. En cada caso, el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pasa de ser un singulete del producto de partida a una señal complicada de varios sistemas de espín a, una vez la reacción ha terminado, otro singulete del producto final que, como se muestra en la Tabla 1, muestra un desplazamiento químico distinto de aquel del producto inicial.

Tabla 1. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los fosfazenos de partida.

Compuesto	δ (^{31}P)
N₃P₃Cl₆	20.66 (s) ^a
G0-(py)₆	6.82(s) ^a / 7.98(s) ^b
G1-(O₂Bn)₆	9.10 (s) ^a
G1-(OH)₁₂	10.44 (s) ^b
G1-(py)₁₂	8.66 (s) ^a / 9.93 (s) ^b
G2-(O₂Bn)₁₂	8.39 (s) ^a
G2-(OH)₂₄	9.93 (s) ^b
G2-(py)₂₄	7.97 (s) ^a / 9.35 (s) ^b

Valores de δ en ppm.^a Datos en CDCl_3 . ^b Datos en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

También nos da mucha información el RMN de ^1H , sobre todo en las reacciones de obtención de los dendrímeros **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, ya que desaparece la señal de los grupos protectores bencilideno. En las reacciones de condensación para dar los fosfazenos con grupos piridina, conforme avanza la reacción, se observan varios sistemas AA'BB' (del grupo $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$ unido directamente al fósforo del fosfazeno) debido a la inequivalencia existente al no estar completada la esterificación de todos los grupos laterales. Al producirse la completa funcionalización se observa un único sistema AA'BB' para dichos protones.

Los datos de RMN de ^1H para todos los fosfazenos sintetizados se resumen en la siguiente Tabla 2. En el anexo se han recogido todos los datos. Para facilitar la comprensión al lector, recogemos también a continuación los espectros de RMN de **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄** con la identificación de todas las señales (Figuras 1 y 2), los espectros de todos los compuestos sintetizados los hemos recogido en el anexo (incluyendo también la identificación de todas las señales).

Tabla 2. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los compuestos G0-(py)_6 , G1-(py)_{12} , G2-(py)_{24} y de sus productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ ($\text{OC}_5\text{H}_4\text{N}$)	δ ($\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$)	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$
G0-(py)₆	8.51 (d, <i>o</i> -H) y 7.10 (d, <i>m</i> -H), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=6.0$, 4H	-----	-----	-----	-----
G1-(OH)₁₂	-----	7.08 (d) y 6.91 (d) Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=8.6$, 4H	4.31 (s), 2H	3.88 y 3.80 Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=10.0$, 4H	1.32 (s, 3H)
G1-(py)₁₂	8.73 ("d", <i>o</i> -H) y 7.83 ("d", <i>m</i> -H) Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=6.0$, 8H	7.08 (d) y 6.92 (d), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=9.0$, 4H	-----	4.84 y 4.81, Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=11.2$, 4H	1.67 (s, 3H)
G2-(O₂Bn)₁₂	-----	7.05 ("d") y 6.79 ("d"), Sistema AB, $^3\text{J}(\text{H,H})=8.8$, 4H	-----	4.55 ("d") y 3.71 ("d"), Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=12.0$, 8H; 4.55 ("d") y 4.51 ("d"), Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=11.2$, 4H	1.47 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)
G2-(OH)₂₄	-----	7.18 (d) y 7.04 (d) Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=9.0$, 4H	3.99 (s, br), 4H	4.48 y 4.41 Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=11.0$, 4H; 3.73 y 3.67, Sistema AB, $^2\text{J}(\text{H,H})=10.8$, 8H	1.46 (s, 3H), 1.12 (s, 6H)
G2-(py)₂₄	8.70 ("d", <i>o</i> -H) y 7.76 ("d", <i>m</i> -H) Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=4.8$, 16H	7.08 (d) y 7.01 (d), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H,H})=9.0$, 4H	-----	4.64 y 4.63, Sistema AA'BB', $^2\text{J}(\text{H,H})=11.2$, 8H; 4.51 (br), Sistema AA'BB', 4H	1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 3H)

Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz. Datos en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

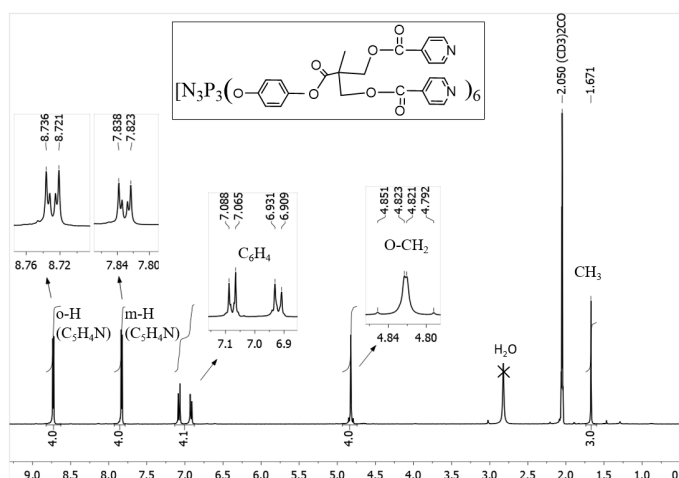


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H de G1-(py)_{12}

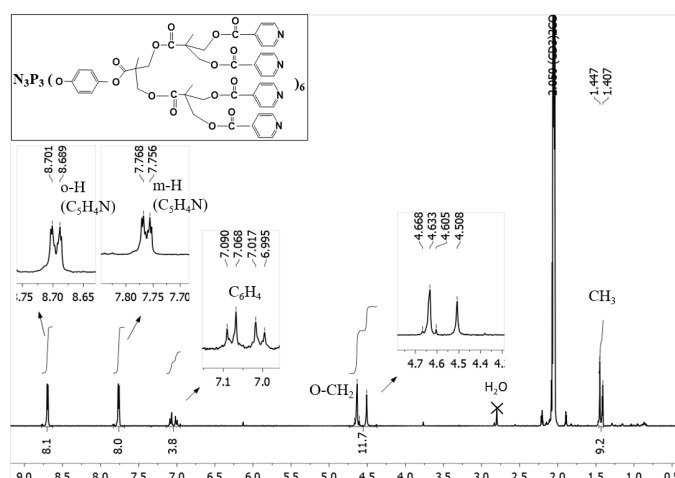


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H de G2-(py)_{24}

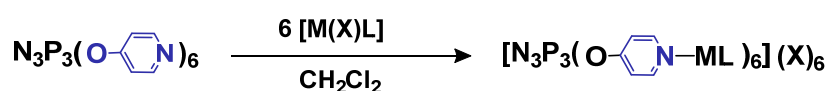
En la Tabla 3 se recogen los datos espectroscópicos de IR de todos los dendrímeros fosfazeno obtenidos. En ella se muestran las bandas más características, por ejemplo, las bandas anchas debidas a las frecuencias $\nu(\text{OH})$ de los fosfazenos hidroxilados, las debidas a las frecuencias $\nu(\text{C=O})$ de la unidad de repetición bis-MPA o las correspondientes a la frecuencia $\nu(\text{PN})$ del esqueleto fosfazeno, entre otras. En la tabla se muestran también las bandas debidas a las frecuencias $\nu(\text{CN})$ y $\nu(\text{CC})$ del grupo $\text{OC}_5\text{H}_4\text{N}$, que aparecen en posiciones similares a otros análogos con grupos oxipiridina^[26,27] y, que como se verá más adelante, varían de forma significativa con la coordinación de los complejos metálicos.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de IR de los fosfazenos.

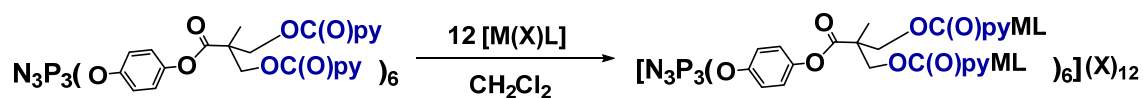
Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$	$\delta(\text{POC})$	$\nu(\text{C-C}), (\text{C-N})$ $\text{OC}_5\text{H}_4\text{N}$
G0-(py)₆	----	----	1174 (vs, br)	995 (s)	948 (s) 936 (s)	1575 (s), 1489 (s), 1410 (m)
G1-(O₂Bn)₆	----	1752 (s)	1211 (m) 1158 (s,br)	1087 (vs,br)	949 (vs,br)	----
G1-(OH)₁₂	3350 (w, br)	1749 (s)	1206(m),1163(s) 1148 (vs)	1097 (s)	957 (vs)	----
G1-(py)₁₂	----	1755 (m,sh) 1729 (s)	1210 (m) 1159 (vs)	1104 (vs)	951 (s) 933 (m, sh)	1597(w), 1562(w), 1496(s),1468 (w), 1407(m)
G2-(O₂Bn)₁₂	----	1736 (s)	1216 (m), 1156 (vs,br)	1091 (s)	951 (vs,br)	----
G2-(OH)₂₄	3377 (w,br)	1725 (s)	1207 (m), 1158 (s)	1107 (s)	953 (vs)	----
G2-(py)₂₄	----	1728 (s)	1212 (m), 1159 (s)	1108 (vs)	953 (m)	1597(w), 1562(w), 1468 (m), 1407(m)

2.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS CONJUGADOS DENDRÍMERO FOSFAZENO-COMPLEJO METÁLICO O METALOFOSFAZENOS.

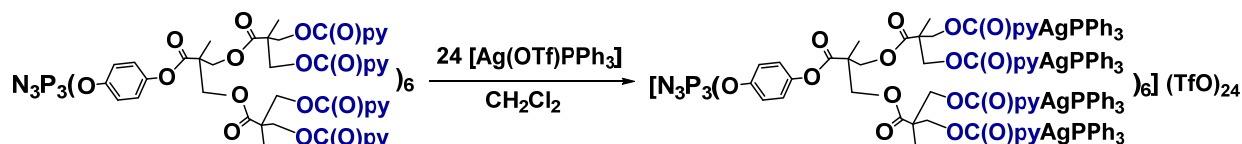
La estrategia sintética utilizada para preparar los compuestos finales ha sido la que se muestra en el Esquema 5. Se han utilizado como reactivos complejos de oro o plata con un ligando lábil, triflato para la plata y nitrato para el oro, capaz de desplazarse de la esfera de coordinación del metal permitiendo la coordinación de éste a los grupos terminales piridina de los dendrímeros fosfazeno **G0-(py)₆**, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**. Se han obtenido así los compuestos **1-2**, **4-11**, que se muestran en el Esquema 5.



ML= AgPPh₃, X=TfO (**1**); ML= AgPPh₂Me, X=TfO (**2**);
ML= AuPPh₃, X=NO₃ (**4**); ML= AuPPh₂Me, X=NO₃ (**5**)



ML= AgPPh₃, X=TfO (**6**); ML= AgPPh₂Me, X=TfO (**7**); ML= AgPPh₂PEG, X=TfO (**8**);
ML= AuPPh₃, X=NO₃ (**9**), ML= AuPPh₂Me, X=NO₃ (**10**)



Compuesto (**11**)

Esquema 5. Síntesis de los conjugados dendrímero fosfazeno-complejo metálico. (TfO = SO₃CF₃).

Como se indicó anteriormente, los conjugados de **G0-(py)₆** y **G1-(py)₁₂** con [Ag(OTf)PPh₃] y [Au(ONO₂)PPh₃] ya fueron obtenidos y caracterizados en mi trabajo de TFG previo. No obstante, se incluyen aquí para comparación con los nuevos complejos obtenidos. Alguno de ellos ha tenido que ser preparado nuevamente para estudiar su estabilidad en DMSO y sus propiedades antitumorales, que son un objetivo del presente trabajo. En el TFG, se obtuvo también el complejo [N₃P₃(OC₅H₄N)₅(OC₅H₄NAgPPh₂Me)]TfO (**3**), con un solo grupo piridina coordinado, que se obtiene de forma semejante al compuesto análogo [N₃P₃(OC₅H₄NAgPPh₂Me)₆](TfO)₆ (**2**) con seis grupos AgPPh₂Me, utilizando la proporción estequiométrica adecuada (1:1 en lugar de 1:6), y del que en este trabajo también se ha estudiado su actividad citotóxica.

Todos los compuestos han sido caracterizados mediante las técnicas indicadas anteriormente. Los espectros se incluyen en los anexos y todos los datos observados se pueden encontrar en la parte experimental. A continuación, se comentan los datos más relevantes.

Además del análisis elemental que se corresponde con la estequiometría propuesta, los espectros IR muestran ya con claridad la coordinación del metal a los grupos piridina, ya que las bandas correspondientes a las frecuencias de los enlaces CC y CN del grupo OC₅H₄N cambian notablemente con respecto a las observadas en los fosfazenos de partida. En concreto, se desplazan a números de onda más altos, como se ha observado en otros metalofosfazenos en los que el mismo grupo oxipiridina está coordinado a metales, ^[28] entre ellos a otros complejos de oro y plata publicados por nuestro grupo de investigación. ^[26] En el Anexo se recogen todas estas bandas junto con otras características, como las frecuencias de los grupos PN y P-OC, que aparecen también claramente desplazadas con respecto a los fosfazenos de partida sin metal. En estos espectros también se observan bandas debidas a los otros grupos presentes en los complejos metálicos, trifenilfosfano (en **1**, **4**, **6**, **9** y **11**), difenilmetilfosfano (en **2**, **3**, **5**,

7 y 10) o el fosfano con polietilenglicol (en 8) y aquellas del grupo triflato (en 1-3, 6-8 y 11) y del nitrato (en 4, 5, 9 y 10). En los espectros de 4, 5, 9 y 10 se observa de manera clara el desplazamiento del anión nitrato de la esfera de coordinación del metal, ya que la parte del espectro que corresponde a las bandas del nitrato es claramente diferente de aquella de los complejos de partida, $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{L}]$ ($\text{L}=\text{PPh}_3$, PPh_2Me), en los que el nitrato está unido covalentemente a oro. ^[22d] Aunque todos los espectros están en el anexo, en la Figura 3 mostramos el IR de $[\text{G1}-(\text{pyAuPPh}_3)_{12}](\text{NO}_3)_{12}$ (9) y el de los derivados de partida para su comparación. En los metalofosfazenos 4, 5, 9 y 10 se observan dos bandas, una muy ancha a aprox. a 1330 (s) y otra a 950 (s) cm^{-1} del anión nitrato.^[29] Las bandas del triflato en 1-3, 6-8 y 11, en principio, también podrían indicar si dicho grupo está unido de forma iónica o covalente a la plata, sin embargo no es posible una asignación precisa debido al solapamiento de los modos vibracionales de CF_3 , SO_3 y PPh_3 .^[22a,26,30] La zona del espectro correspondiente a las bandas de tensión del triflato (1280-1000 cm^{-1} , $\nu[\text{SO}_3(\text{E})]$, $\nu[\text{SO}_3(\text{A}_1)]$, $\nu[\text{CF}_3(\text{A}_1)]$ y $\nu[\text{CF}_3(\text{E})]$), no obstante, cambia mucho con respecto a los derivados de partida, $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{L}]$, en los que el triflato está unido de forma covalente. Además, dichas bandas son muy similares en forma y posición a las observadas en otros compuestos similares de nuestro grupo, de los que se dispone de estructura cristalina, y en los que el TfO está como anión. ^[21] Por tanto, es razonable proponer la presencia de aniones triflato en dichos compuestos 1-3, 6-8 y 11. En la Figura 4 se muestra el IR de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (2) comparado con el de sus derivados de partida. Además, el espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ muestra el singlete esperado del grupo triflato a aprox. -77.7 ppm.

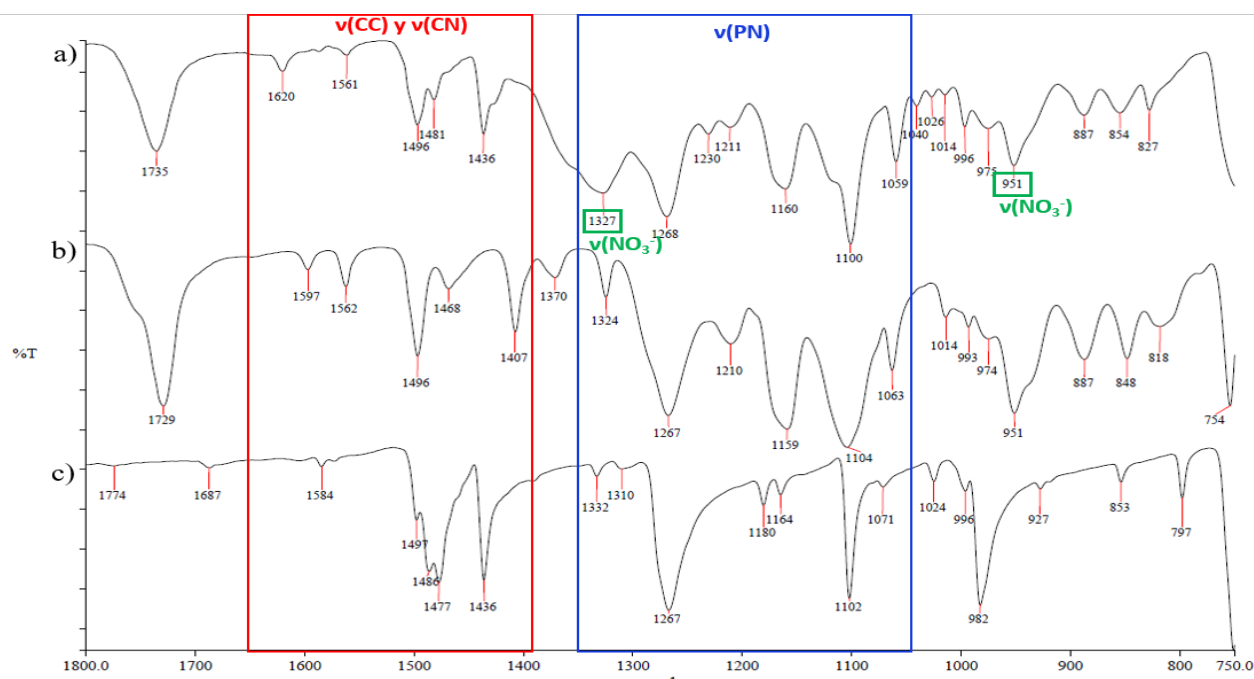


Figura 3. Espectro IR de: a) $[\text{G1}-(\text{pyAuPPh}_3)_{12}](\text{NO}_3)_{12}$ (9), b) $\text{G1}-(\text{py})_{12}$ y c) $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_3]$. Se muestra la zona de 1800-750 cm^{-1} , en la que aparecen las bandas más características.

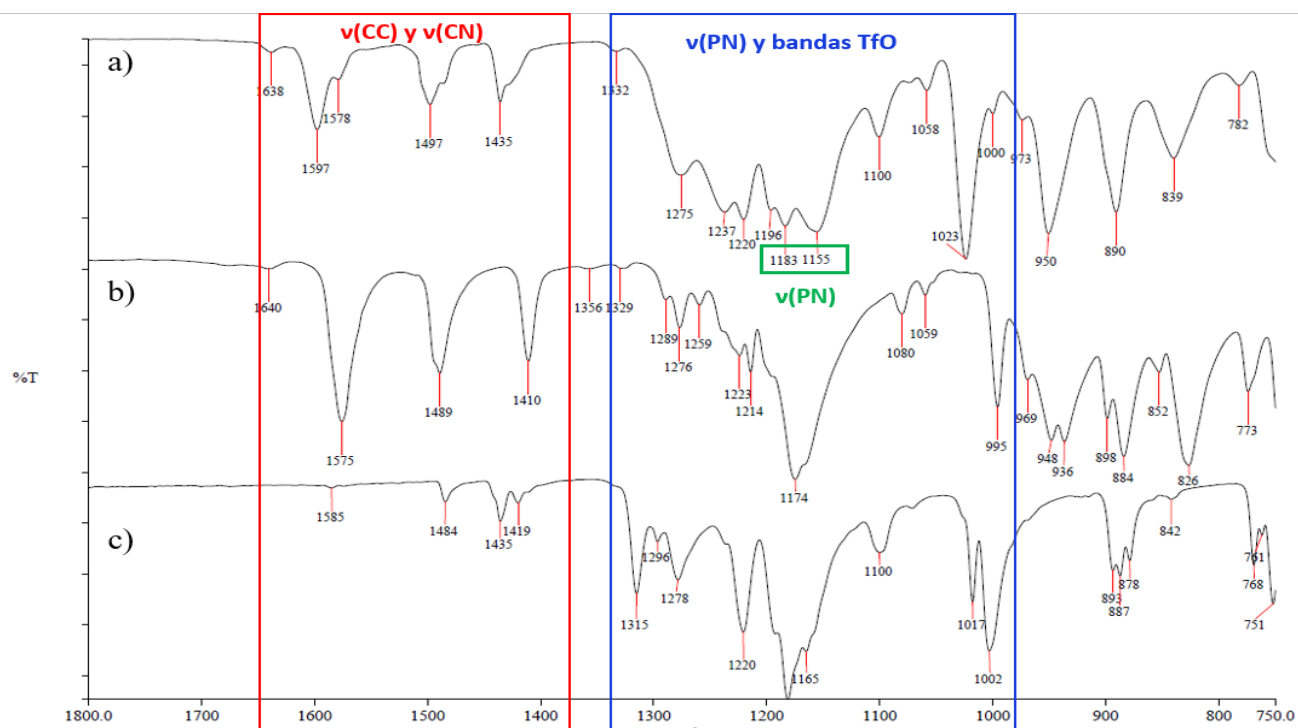


Figura 4. Espectro IR de: a) $[G0-(pyAgPPh_2Me)_6](TfO)_6$ (**2**), b) $G0-(py)_6$ y c) $[Ag(OTf)PPh_2Me]$. Se muestra la zona de $1800-750\text{ cm}^{-1}$, en la que aparecen las bandas más características.

Los espectros de RMN de 1H y $^{31}P\{^1H\}$ en disolución indican también que se ha producido la coordinación de los fragmentos metálicos a los grupos terminales piridina de los dendrímeros. En las Tablas 4 y 5 se recogen las señales observadas en los complejos de plata y oro, respectivamente, junto a las de los productos de partida, para su comparación.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de los metalofosfazenos de plata.

Compuesto	δ (N=P-N)	δ (PR ₃)
G0-(py)₆	7.98 (s) ^b	----
[G0-(pyAgPPh₃)₆](TfO)₆ (1)	7.18 (s) ^a	11.64 (d, br) ^a
[G0-(pyAgPPh₂Me)₆](TfO)₆ (2)	7.14 (s) ^a	-6.82 (d, br) ^a
[G0-(py)₅(pyAgPPh₂Me)](TfO) (3)	7.05 (s, br) ^a	-6.66 (s, br) ^a
G1-(py)₁₂	9.93 (s) ^b	----
[G1-(pyAgPPh₃)₁₂](TfO)₁₂ (6)	9.04 (s) ^a	11.50 (d, br) ^a
[G1-(pyAgPPh₂Me)₁₂](TfO)₁₂ (7)	9.04 (s) ^a	-6.91 (d, br) ^a
[G1-(pyAgPPh₂PEG)₁₂](TfO)₁₂ (8)	9.04 (s) ^a	11.09 (d, br) ^a
G2-(py)₂₄	9.35 (s) ^b	----
[G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (11)	8.42 (s) ^a	11.60 (d, br) ^a
[Ag(OTf)PPh₃]	----	11.58 (d, br) ^a
[Ag(OTf)PPh₂Me]	----	-6.96 (d, br) ^a

Valores de δ en ppm. ^a Datos en $(CD_3)_2SO$. ^b Datos en $(CD_3)_2CO$.

Los datos de los complejos de plata **1-3**, **6-8** y **11** están tomados en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, único disolvente en el que son solubles. Sus espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ muestran dos señales, un singlete correspondiente a los átomos de fósforo del esqueleto fosfazeno equivalentes y otra señal debido a los grupos AgL ($\text{L} = \text{PPh}_3$, PPh_2Me o PPh_2PEG). En todos ellos la integración relativa de dichas señales se corresponde con la coordinación a todos los grupos piridina [3:6 en los derivados $[\text{G0}-(\text{pyAgPR}_3)_6](\text{TfO})_6$, 3:12 en $[\text{G1}-(\text{pyAgPR}_3)_{12}](\text{TfO})_{12}$ y 3:24 en $[\text{G2}-(\text{pyAgPPh}_3)_{24}](\text{TfO})_{24}$ (**11**), excepto en el compuesto **3**, en el que tan solo hay coordinación a una piridina (integración relativa 3:1). En la Figura 5 se muestran, como ejemplo, los espectros de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) y $[\text{G2}-(\text{pyAgPPh}_3)_{24}](\text{TfO})_{24}$ (**11**). Como en estos dos ejemplos, en todos los metalofosfazenos de plata obtenidos, la señal de los grupos AgPR_3 aparece como un doblete ancho. Dado que la plata tiene dos isotopómeros (^{107}Ag y ^{109}Ag), dicha señal debería observarse como un doblete de dobletes. Su observación como un doblete ancho, o incluso como un singlete ancho en el caso de **3**, se debe a la existencia de un proceso dinámico en disolución en el que se producen equilibrios de ruptura y formación de enlaces Ag-P, algo que es muy común en la química de la plata.^[21] Este proceso fluxional no ha podido comprobarse mediante la realización de dicho espectro a baja T, puesto que esos fosfazenos de plata solo son solubles en DMSO.

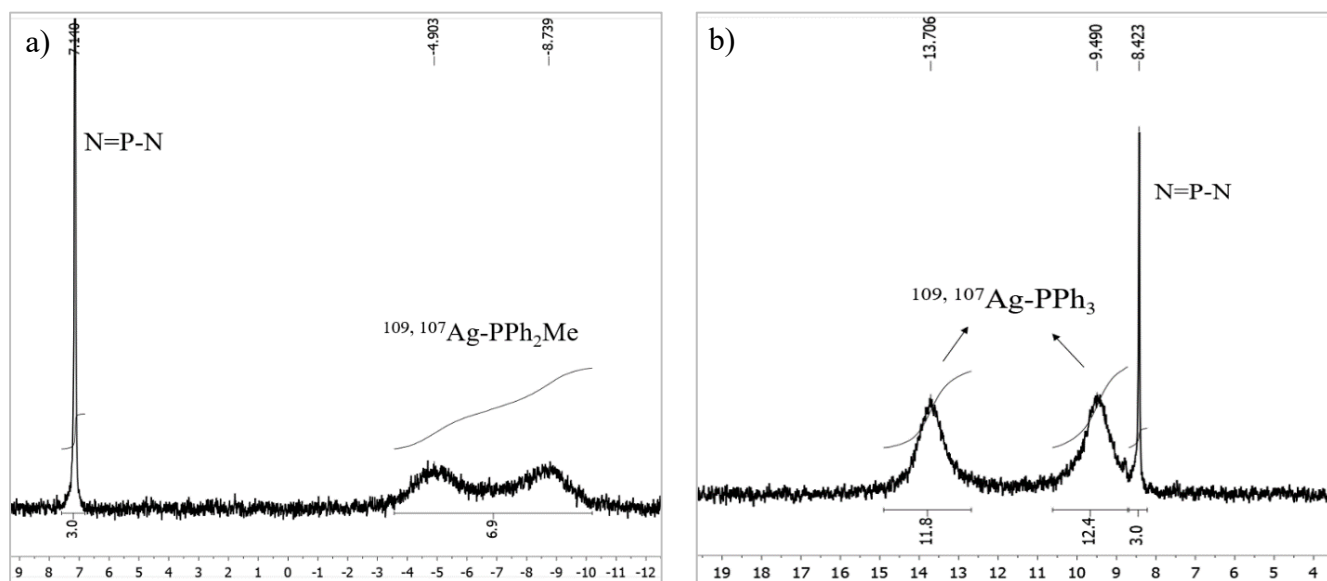


Figura 5. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de: a) $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) y b) $[\text{G2}-(\text{pyAgPPh}_3)_{24}](\text{TfO})_{24}$ (**11**) en $\text{DMSO}-d_6$.

En el caso de los fosfazenos de oro (**4**, **5**, **9** y **10**) se observan dos singletes, uno de ellos correspondiente a los tres átomos de fósforo del esqueleto fosfazeno equivalentes y la otra debida a los seis o doce grupos fosfano. La equivalencia química tanto de los fósforos del fosfazeno como de los grupos fosfano, así como la integración relativa de ambas señales, indican la completa coordinación a

todos los grupos piridina. En la Figura 6 se muestran los espectros de $[G0-(pyAuPPh_2Me)_6](NO_3)_6$ (**5**) y $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**). El resto se recoge, como ya hemos comentado, en el anexo.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de los metalofosfazenos de oro

Compuesto	δ (N=P-N)	δ (PR ₃)
G0-(py) ₆	6.82 (s)	----
[G0-(pyAuPPh ₃) ₆](NO ₃) ₆ (4)	4.76 (s)	29.06 (s)
[G0-(pyAuPPh ₂ Me) ₆](NO ₃) ₆ (5)	5.00 (s)	13.49 (s)
G1-(py) ₁₂	8.66 (s)	----
[G1-(pyAuPPh ₃) ₁₂](NO ₃) ₁₂ (9)	8.91 (s)	28.20 (s)
[G1-(pyAuPPh ₂ Me) ₁₂](NO ₃) ₁₂ (10)	9.37 (s)	13.07 (s)
[Au(ONO ₂)PPh ₃]	----	27.45 (s)
[Au(ONO ₂)PPh ₂ Me]	----	10.72 (s)

Valores de δ en ppm. Datos en CDCl₃.

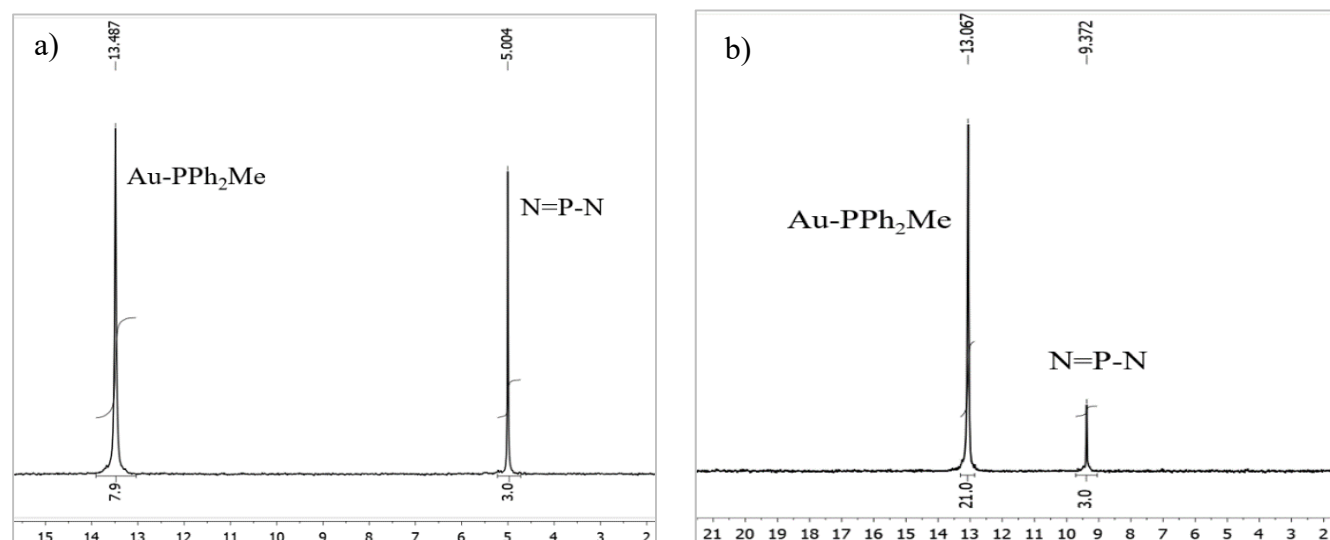


Figura 6. Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de a) $[G0-(pyAuPPh_2Me)_6](NO_3)_6$ (**5**) y b) $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en CDCl₃

Como se puede ver en la Tabla 5 en el derivado de generación cero, la coordinación del oro provoca un desplazamiento de la señal del fosfazeno hacia campo más alto (ppm más bajos). Sin embargo, en los de primera generación ocurre lo contrario: la coordinación del oro provoca un desplazamiento hacia campos más bajos (ppm más altos). La señal del fosfano PR₃ coordinado a oro, sin embargo, experimenta el mismo desplazamiento al producirse la coordinación al fosfazeno. Se desplaza a campos más bajos (ppm más altos). En el caso de los derivados de plata (Tabla 4 anterior), las variaciones observadas son muy pequeñas.

Los espectros de RMN ^1H también muestran las señales correspondientes a la estructura propuesta, con la equivalencia de los grupos laterales del fosfazeno y con la integración esperada, por tanto, con la coordinación a todos los grupos piridina. Todos los datos se recogen en las Tablas 6 y 7, para los derivados de plata y oro, respectivamente, junto a los productos de partida para su comparación.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los metalofosfazenos de plata.

Compuesto	$\delta[\text{OC}_5\text{H}_4\text{N}]$	$\delta[\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}]$	$\delta[\text{PR}_3]$	$\delta[\text{CH}_3]$	$\delta[\text{OCH}_2]$
G0-(py)$_6$^b	8.51 (d, <i>o</i> -H) 7.10 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0, 4\text{H}$	-----	-----	-----	-----
[G0-(pyAgPPh$_3$)$_6$](TfO)$_6$^a (1)	8.51 (d, <i>o</i> -H) y 7.10 (d, <i>m</i> -H), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=5.2, 4\text{H}$	-----	7.56–7.43 (m, 15H)	-----	-----
[G0-(pyAgPPh$_2$Me)$_6$](TfO)$_6$^a (2)	8.52 (br, <i>o</i> -H) y 7.10 (d, br, <i>m</i> - H), Sistema AA'BB', 4H	-----	7.65–7.50 (m, 10H), 2.02 (d, br, 3H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P})=5.2$)	-----	-----
[G0-(py)$_5$(pyAgPPh$_2$Me)](TfO)$_6$^a (3)^c	8.53 (br, <i>o</i> -H) y 7.15 (d, <i>m</i> -H), Sist AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.2,$ 24H	-----	7.68–7.49 (m, 10H); 2.03 (d, 3H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 6.4$)	-----	-----
G1-(py)$_{12}$^b	8.73 (“d”, <i>o</i> -H) 7.83 (“d”, <i>m</i> -H, Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})= 6.0$ 8H	7.08 (d), 6.92 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.0$ 4H	-----	1.67 (s, 3H)	4.84 y 4.81 Sist AB $^2\text{J}(\text{H},\text{H})=11.2$, 4H
[G1-(pyAgPPh$_3$)$_{12}$](TfO)$_{12}$^a (6)	8.71 (d, <i>o</i> -H) 7.77 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=4.8$ 8H	7.00 (d), 6.86 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.8$ 4H	7.56–7.43 (m, 30 H)	1.53 (s, 3H)	4.70 (m, Sist. AB no resuelto, 4H)
[G1-(pyAgPPh$_2$Me)$_{12}$](TfO)$_{12}$^a (7)	8.71 (d, <i>o</i> -H) 7.76 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0$ 8H	6.99 (d), 6.86 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2$ 4H	7.66–7.49 (m, 20H); 2.02 (d, 6H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P})=5.6$)	1.53 (s, 3H)	4.69(m, Sist. AB no resuelto, 4H)
[G1-(pyAgPPh$_2$PEG)$_{12}$](TfO)$_{12}$^a (8)	8.71 (d, <i>o</i> -H) 7.76 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=5.6$ 8H	6.99 (d), 6.86 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.0$ 4H	8.08 (dd, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) =$ 8.3, $^5\text{J}(\text{H},\text{H}) = 1.6$); 7.58–7.45 (m, 24H); 4.41 y 3.74 (“t”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})= 4.4,$ 4H); 3.58–3.41 (m, 88H); 3.23 (s, 6H)	1.53 (s, 3H)	4.69(m, Sist. AB no resuelto, 4H)
G2-(py)$_{24}$^b	8.70 (“d”, <i>o</i> -H) 7.76 (“d”, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=4.8,$ 16H	7.08 (d) y 7.01 (d), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.0,$ 4H	-----	1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 3H)	4.64 y 4.63, Sistema AA'BB' $^2\text{J}(\text{H},\text{H})=11.2,$ 12H
[G2-(pyAgPPh$_3$)$_{24}$](TfO)$_{24}$^a (11)	8.65 (d, <i>o</i> -H) 7.67 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=4.4,$ 16H	6.97 (d) y 6.89 (d), Sist AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.4,$ 4H	7.56–7.42 (m, 60H)	1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 3H)	4.49 (Sist. AB no resuelto, 8H); 4.36(Sist AB no resuelto, 4H)

Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz. ^a Datos en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. ^b Datos en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. ^c La integración que se indica es la de la fórmula molecular.

Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los metalofosfazenos de oro.

Compuesto	$\delta[\text{OC}_5\text{H}_4\text{N}]$	$\delta[\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}]$	$\delta[\text{PR}_3]$	$\delta[\text{CH}_3]$	$\delta[\text{OCH}_2]$
G0-(py)₆	8.50 ("d", <i>o</i> -H) 6.92 ("d", <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0$ 4H	-----	-----	-----	-----
[G0-(pyAuPPh₃)₆](NO₃)₆ (4)	8.91 (d, <i>o</i> -H) y 7.77 (d, <i>m</i> -H), Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.7$, 4H	----	7.57-7.51 (m, 15H)	-----	-----
[G0-(pyAuPPh₂Me)₆](NO₃)₆ (5)	8.96 (d, <i>o</i> -H) y 7.75 (d, <i>m</i> -H), Sistema AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 6.4$, 4H	----	7.70-7.50 (m, 10H); 2.29 (d, 3H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 11.0$)	-----	-----
G1-(py)₁₂	8.74 (d, br, <i>o</i> -H) 7.75 (d, <i>m</i> -H) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})= 5.6$ 8H	6,91 (d,br), 6.87 (d,br) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2$ 4H	-----	1.58 (s,3H)	4.74 y 4.69 Sistema AB $^2\text{J}(\text{H},\text{H})$ =11.2, 4H
[G1-(pyAuPPh₃)₁₂](NO₃)₁₂ (9)	8.83 (br, <i>o</i> -H) 7.89 (d, br, <i>m</i> - H), Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=4.4$ 8H	6.93 (d), 6.84 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2$ 4H	7.58-7.50 (m,30 H)	1.60 (s,3H)	4.77 y 4.71 Sistema AB (m, 4H), $^2\text{J}(\text{H},\text{H})$ =11.2, 4H
[G1-(pyAuPPh₂Me)₁₂](NO₃)₁₂ (10)	8.98 (d, br, <i>o</i> -H) 8.10 (d, br, <i>m</i> - H), Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=5.8$ 8H	6.93 (d),6.70 (d) Sist AA'BB' $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.6$ 4H	7.68-7.50 (m,20H); 2.27 (d, 6H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P})=11.1$)	1.61 (s,3H)	4.82 y 4.72 Sistema AA'BB' (m, 4H), $^2\text{J}(\text{H},\text{H})$ =11.6, 4H

Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz. Datos en CDCl_3 .

En la Figura 7 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_3)_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**6**) con todas las señales identificadas, para así facilitar la comprensión de todos los datos que se recogen en las tablas anteriores y en la parte experimental de esta memoria.

Como puede verse en las tablas anteriores, la variación observada en las señales es pequeña con respecto a aquellas de los productos de partida, pero en todos los casos la coordinación provoca un desapantallamiento de los hidrógenos del grupo oxipiridina. Esta misma variación se ha observado previamente en complejos metálicos de otros ciclofosfazenos con grupos laterales oxipiridina. [26,28]

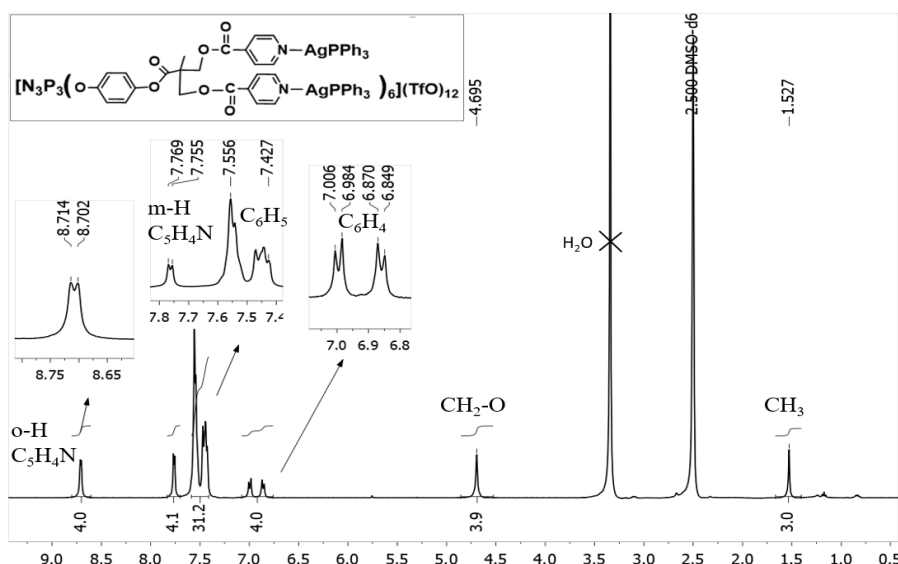


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_3)_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**6**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

Se han realizado también los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ APT de todos los compuestos, que son también coherentes con la estructura propuesta. Los datos se recogen en la parte experimental y los espectros en el anexo. Los espectros bidimensionales de HSQC ^1H - ^{13}C nos han ayudado a asignar las señales observadas en dichos espectros. En los espectros de masas no se han detectado los cationes moleculares de ningún compuesto, pero sí se detectan picos derivados de aquellos por pérdida de átomos metálicos y grupos fosfano.

2.3. ESTABILIDAD DE LOS METALOFOSFAZENOS EN DISOLUCIÓN DE DMSO.

Se ha estudiado la estabilidad de todos los metalofosfazenos en DMSO, puesto que éste es el disolvente utilizado para los estudios citotóxicos. La estabilidad se ha estudiado mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y de ^1H tras 48 h a T ambiente, que es el tiempo utilizado en los ensayos citotóxicos, y después de 7 días a T ambiente. Dichos espectros se recogen también en el anexo.

Todos los compuestos de plata han resultado ser muy estables. Visualmente no se observa descomposición a plata metálica y los espectros permanecen inalterados después de más de 7 días a T ambiente.

Los metalofosfazenos de oro con el derivado de G0, $[\text{G0}-(\text{pyAuPR}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ [$\text{PR}_3 = \text{PPh}_3$ (**4**), PPh_2Me (**5**)] son muy poco estables en DMSO y ambos tienen un comportamiento semejante. Tras aprox. 10 h a T ambiente se observa ya descomposición visual a oro metálico. En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en DMSO después de 24 h (ver Figura 8) se observan los dos singuletes del compuesto **4** o **5** y, además, en la zona del esqueleto fosfazeno, un doblete y un triplete, que podrían corresponder a las señales de los P

del anillo de un metalofosfazeno con un menor número de grupos AuPR₃ coordinados, es decir, con no todas las piridinas terminales coordinadas.* Se observa, además, una señal singlete a 42.96 ppm (para **4**) o 32.04 ppm (para **5**) que, parece corresponder al catión [Au(PR₃)₂]⁺. Después de 48 h, en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} ya no se observa prácticamente el singlete de los fósforos del esqueleto fosfazeno del compuesto inicial **4** o **5**, y solo se detectan aquellas correspondientes a un supuesto derivado del tipo [G0-(pyAuPR₃)_n(py)_{6-n}](NO₃)_n. De acuerdo con lo observado parece que en DMSO se produce la descoordinación de uno o varios grupos AuPR₃ formándose el derivado tipo [G0-(pyAuPR₃)_n(py)_{6-n}](NO₃)_n más Au(ONO₂)PR₃ (que es el derivado de partida utilizado en la reacción), compuesto que sabemos que es poco estable y con el tiempo descompone para dar oro metálico y [Au(PR₃)₂]⁺, que también se observan en el proceso de descomposición de **4** o **5**. Los derivados de G1, [G1-(pyAuPR₃)₁₂](NO₃)₁₂ [PR₃= PPh₃ (**9**), PPh₂Me (**10**)] son algo más estables y ambos tienen también un comportamiento semejante. Los espectros de RMN de ³¹P{¹H} y ¹H permanecen inalterados al cabo de unas 24 h. Sin embargo, tras 48 h a T ambiente se produce descomposición, observándose en el RMN de ³¹P{¹H} un multiplete de un sistema AB₂ en la zona de los P del esqueleto fosfazeno, además del singlete de los fosfanos coordinados a Au, y otra señal del catión [Au(PR₃)₂]⁺, que encaja con un proceso de descomposición semejante a los derivados G0.

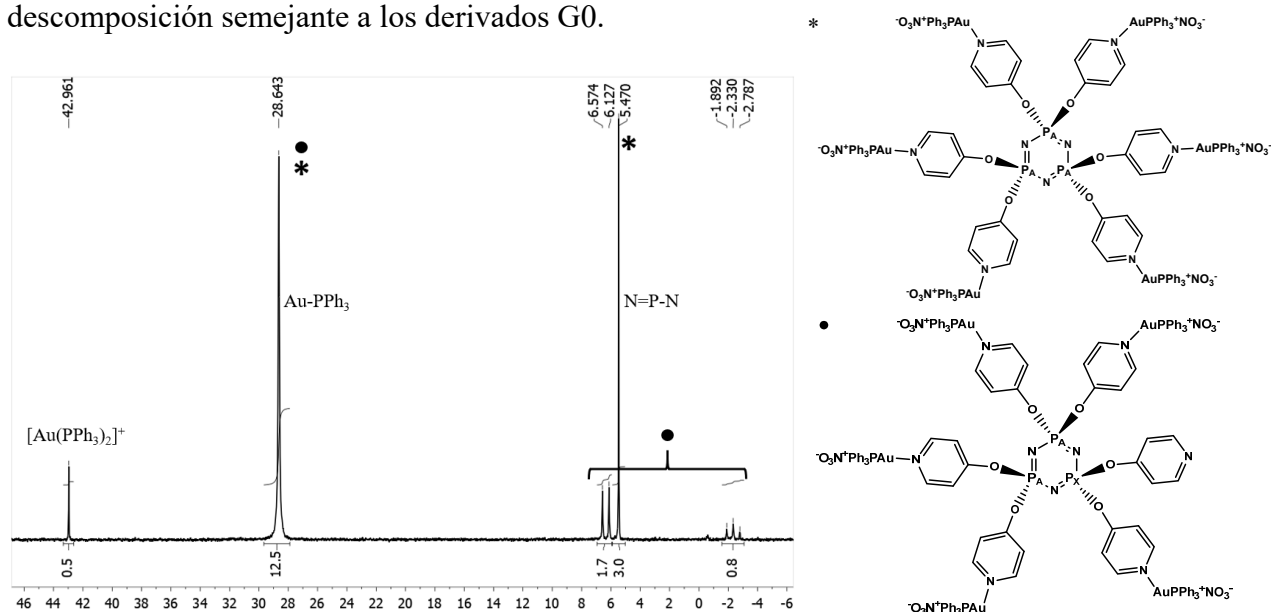


Figura 8. Espectro de ³¹P{¹H} de [G0-(pyAuPPh₃)₆](NO₃)₆ (**4**) en (CD₃)₂SO tras 24h a T ambiente.

De acuerdo con estos datos, hasta la fecha solo se han estudiado las propiedades citotóxicas de los derivados de plata, tras un tiempo de exposición de 48 h.

* Esta inequivalencia observada en los átomos de fósforo del esqueleto se observa también en el RMN de ¹H para los protones de la piridina. Se observan ahora varios sistemas AA'BB' correspondientes a varias piridinas inequivalentes.

2.4. ACTIVIDAD ANTITUMORAL. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD.

Todos los complejos de plata estudiados son insolubles en agua, pero son solubles en DMSO y en las mezclas DMSO/agua usadas en los test biológicos. Las mezclas usadas contienen una mínima cantidad de DMSO (<0,1%). Durante la realización de las pruebas no se observó precipitación de ningún compuesto a las concentraciones ensayadas. Se ha evaluado la citotoxicidad *in vitro* de los nuevos metalofosfazenos de plata **1-3**, **6,7** y **11** y de sus precursores, los fosfazenos, G0-(py)₆, G1-(py)₁₂ y G2-(py)₂₄, frente a células tumorales humanas de cáncer de mama, MCF-7, y hepático, Hep-G2. Bajo las mismas condiciones, se testaron en un trabajo previo tanto los precursores de plata, [Ag(OTf)PR₃] (PR₃= PPh₃ o PPh₂Me), como el cisplatino.^[21] En la siguiente Tabla 8 se recogen los valores IC₅₀ para todos ellos, (concentración del fármaco necesaria para inhibir la proliferación del 50% de las células comparadas con las células no tratadas).

Todos los metalofosfazenos testados muestran una excelente actividad antitumoral, siendo muy similar para ambas líneas celulares. Todos son mucho más citotóxicos que los fosfazenos de partida y los precursores de plata, [Ag(OTf)PR₃] (PR₃= PPh₃ o PPh₂Me), que a su vez son más citotóxicos, incluso, que el cisplatino.

Con respecto a la relación estructura-actividad hacia las líneas estudiadas, puede decirse lo siguiente: (1) la actividad citotóxica se debe a la plata y ésta aumenta al aumentar el número de átomos de plata unidos al mismo dendrímero fosfazeno (ver Tabla 8, **2** es más tóxico que **3**); (2) los ligandos auxiliares unidos a la plata también afectan a la citotoxicidad, que es mayor en los derivados de trifenilfosfano que en aquellos con difenilmetilfosfano; **1** es más tóxico que **2**, y **6** más que **7** y (3) la citotoxicidad aumenta mucho al aumentar la generación del dendrímero y, por tanto, el número de platas coordinadas, **11** es más tóxico que **6** y éste más tóxico que **1**. Así el derivado más tóxico es el compuesto **11** con valores de IC₅₀ tan bajos como 0.34 y 0.26 µM frente a MCF7 y HepG2, respectivamente, valores mucho menores que los de auranofin, un compuesto citotóxico bien conocido de oro(I).

La actividad anticancerígena de complejos de plata(I) ha sido revisada recientemente ^[9c,10,21,31] y los valores de IC₅₀ encontrados en los metalofosfazenos de este trabajo son de los valores más bajos conocidos para cualquier compuesto de plata frente a las líneas celulares estudiadas. Los valores de IC₅₀ más bajos encontrados en la bibliografía se encuentran en el rango entre 0.4-0.9 µM en MCF7 ^[32] y entre 0.9-3.8 µM en HepG2 ^[33,34,35]. Para una revisión reciente ver la referencia ^[21].

En breve, se pretende estudiar la citotoxicidad de estos nuevos metalofosfazenos frente a células sanas, fibroblastos HDF, para así comprobar la seguridad de los compuestos diseñados y asegurar que el

potencial antitumoral se produce únicamente en líneas celulares tumorales y no en células sanas, siendo el objetivo principal perseguido para cualquier compuesto destinado como fármaco antitumoral.

Tabla 8. IC₅₀ (μM) obtenida mediante el ensayo Alamar Blue en células MCF7 y HepG2 expuestas durante 48 h a los metalofosfazenos de plata **1-3**, **6,7** y **11** y sus precursores (resultados expresados como la media±SD de tres experimentos independientes). ^a

Compuesto	MCF7	HepG2
G0-(py) ₆	>80	>80
[G0-(pyAgPPh ₃) ₆](TfO) ₆ (1)	1.42±0.1	1.307±0.4
[G0-(pyAgPPh ₂ Me) ₆](TfO) ₆ (2)	2.44±0.02	2.55±0.8
[G0-(py) ₅ (pyAgPPh ₂ Me)](TfO) (3)	5.08±0.1	5.96±2.38
G1-(py) ₁₂	>80	>80
[G1-(pyAgPPh ₃) ₁₂](TfO) ₁₂ (6)	0.94±0.04	0.73±0.3
[G1-(pyAgPPh ₂ Me) ₁₂](TfO) ₁₂ (7)	1.8±0.49	1.819±1.1
G2-(py) ₂₄	>80	>80
[G2-(pyAgPPh ₃) ₂₄](TfO) ₂₄ (11)	0.34±0.1	0.26±0.03
[Ag(OTf)PPh ₃] ^b	5.67 ± 0.57	4.45 ± 0.37
[Ag(OTf)PPh ₂ Me] ^b	11.76 ± 2.88	11.02 ± 0.09
Auranofin ^c	1.1	2.0
Cisplatino ^b	56.82 ± 4.23	11.32 ± 1.11

^a Todos los compuestos analizados se disolvieron en DMSO, no excediendo el 0.1%, excepto cisplatino, que se disolvió en agua. ^b Datos medidos en las mismas condiciones, tomados de la publicación de nuestro grupo de investigación. ^[21] ^c Datos tomados de las referencias 36 y 37, respectivamente.

Para completar estos estudios, el siguiente paso es evaluar el mecanismo de acción de los metalofosfazenos estudiados, con el objetivo de dilucidar si el daño por el que induce la citotoxicidad se produce mediante daño genotóxico (daño en el ADN) o estrés oxidativo, así como si los compuestos inducen una muerte celular programada o no, evaluando de tal forma el tipo de muerte celular apoptótica o necrótica.

2.5. FORMACIÓN DE AUTOENSAMBLADOS EN AGUA.

Se han preparado agregados de los derivados de [G1-(pyAgPPh₃)₁₂](TfO)₁₂ (**6**) y [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (**11**). En la bibliografía se encuentra algún ejemplo de formación de agregados de cicl trifosfazenos con grupos laterales oxadiazol por el método de nanoprecipitación o cosolvente, que forman “nanobelts”.^[38] En trabajos previos de este grupo se obtuvieron agregados micelares de

dendrimeros fosfazeno anfífilos con grupos azo.^[39] Sin embargo, no se tiene experiencia en la formación de autoensamblados de los conjugados dendrimeros fosfazeno-complejo metálico, que se han preparado en este trabajo.

El método empleado para la formación de agregados ha sido el método cosolvente, en el que, primero de todo, se ha disuelto 5 mg de compuesto en 1 mL de DMSO, un disolvente miscible con agua. A continuación, se ha ido añadiendo agua milliQ en cantidades de 10 μ L hasta la aparición de una turbidez, como consecuencia de la nanoprecipitación o formación de agregados. Este proceso se ha cuantificado midiendo la variación de la absorbancia aparente a 650 nm en un espectrofotómetro UV-vis. Si se parte de una disolución, a esa longitud de onda no hay absorción, ya que la luz se transmite y llega al detector. Sin embargo, la formación de agregados provoca dispersión de luz y por tanto una disminución de la luz transmitida o, lo que es lo mismo, un aparente aumento de la absorbancia a la longitud de onda de medida. En la figura 9 se puede ver cómo ha evolucionado la absorbancia al añadir agua milliQ en los dos compuestos estudiados.

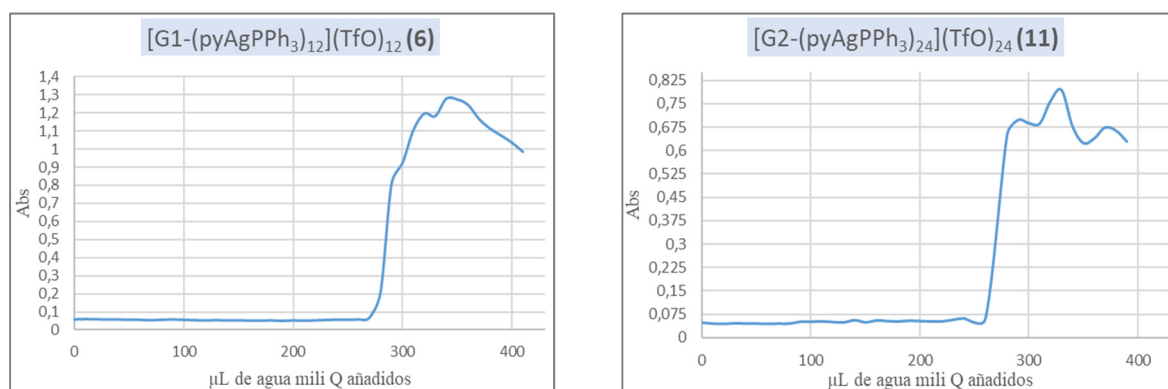


Figura 9. Evolución de la absorbancia en la preparación de agregados de los compuestos **6** y **11**.

En ambos casos, se observa un ascenso muy brusco de la absorbancia a los 280-300 μ L añadidos de agua milliQ, lo que se traduce en la formación de una gran turbidez en la cubeta de medida, pero sin observarse precipitación, siendo por tanto dispersiones estables. El siguiente paso ha sido la eliminación del DMSO mediante diálisis con agua milliQ, empleando membranas de acetato de celulosa. Las dispersiones se han mantenido unos dos días en diálisis y al finalizar este tiempo tampoco se ha observado precipitación.

Para medir el tamaño de los agregados se ha empleado la técnica DLS (Dynamic Light Scattering), que es una herramienta útil para determinar tamaños promedio de partícula y distribución de tamaños. Esta técnica mide la intensidad de la dispersión de la luz de las partículas presentes en la dispersión, de modo que, a mayor tamaño de partícula, mayor intensidad de dispersión de luz, si bien la respuesta no es

lineal. Consecuentemente, una pequeña cantidad de agregados de gran tamaño puede provocar una señal de gran intensidad. Por esta razón, resulta más conveniente relacionar la intensidad de la dispersión con el número de partículas que contribuyen a ella. Para que sea así, el equipo realiza un tratamiento de datos que nos proporciona una distribución de tamaños en función del número de partículas (ver Figura 10).

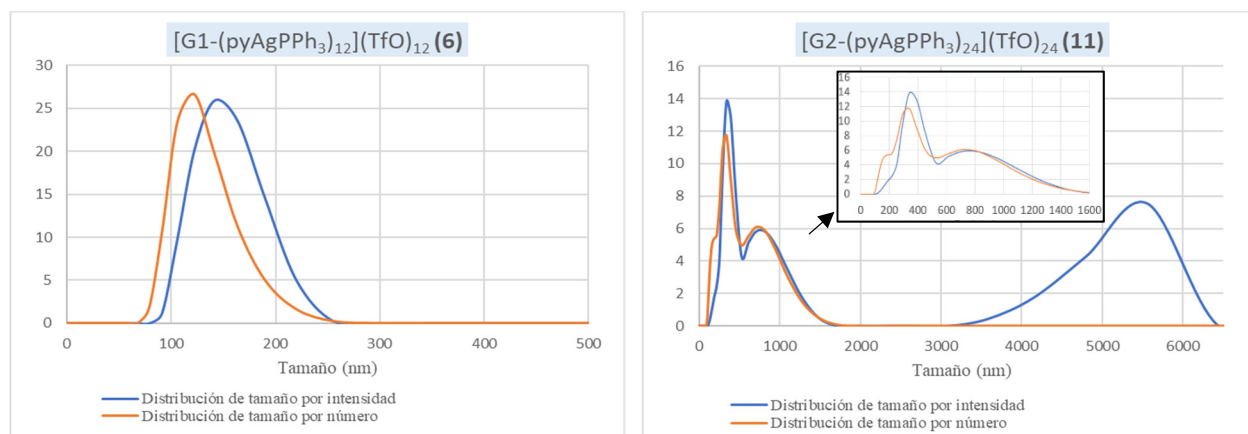


Figura 10. Funciones de DLS de distribución de tamaño por intensidad y número.

Para el compuesto $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (6) se observa una única distribución de tamaño, tanto en intensidad como en número, entre 100 y 250 nm, indicando que las partículas de este rango de tamaño son predominantes y que, previsiblemente, no hay agregación de micelas, aunque no se puede afirmar con seguridad ya que no se tiene experiencia previa en la formación de agregados de este tipo de compuestos. Para el compuesto $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11) se observa una población, en intensidad, de tamaños entre 3500 y 6500 nm. Esto se puede deber al fenómeno que se ha comentado en la página anterior en el que una pequeña cantidad de partículas pueden proporcionar una gran intensidad de dispersión, por lo que estos tamaños seguramente no sean representativos de lo que realmente se tiene en la muestra. En la zona de 100-1600 nm se observan dos poblaciones, una de ellas con tamaños entre 100-600 nm y la otra, con una distribución más ancha, entre 600-1600 nm, que podría deberse esta última a la presencia de agregaciones de estructuras o micelas de menor tamaño. La señal a 3500 y 6500 nm también puede ser consecuencia de agregados de las micelas más pequeñas.

Finalmente, para comprobar el tipo de estructuras que se han formado, se han observado las muestras por TEM. Para su observación, se depositaron las muestras sobre rejillas de cobre recubiertas con una película de carbono, se tiñeron con acetato de uranilo (agente de contraste que se ha añadido en laboratorio autorizado) y se secaron. Se muestra una imagen de TEM para cada compuesto en la Figura 11 y el resto se recogen en el anexo. En la imagen del $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (6) no se aprecia homogeneidad en los tipos de agregados observados. Sí hay estructuras esféricas que están en las dimensiones de unos pocos centenares de nm pero poco definidas y coexistiendo con material amorfo.

En algún caso aparecen más o menos definidos, posiblemente por un proceso de tinción no homogéneo. En cambio, para el compuesto $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**) se observa mayor homogeneidad en todas las imágenes, con una estructura de micelas esféricas con unas dimensiones entre 100-200 nm, que coinciden con lo observado en DLS, pero con una gran tendencia a coalescer entre ellas para dar agregados más grandes, que pueden ser el origen de las distintas poblaciones que se observan en DLS. Además, en algún caso, dentro de las micelas se observan pequeñas zonas más oscuras que se pueden deber a la presencia de metal en estado nanoscópico, pero habría que confirmarlo para diferenciarlo del material de tinción.

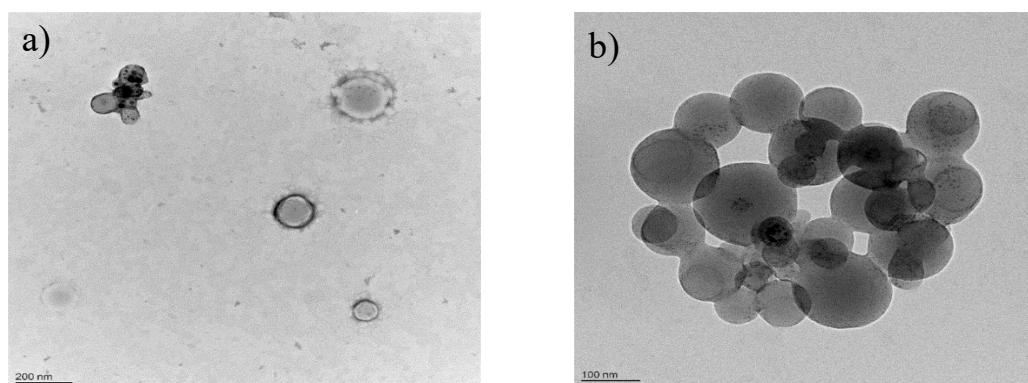


Figura 11. Imágenes de TEM de los agregados de: a) $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) y b) $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**)

3. CONCLUSIONES

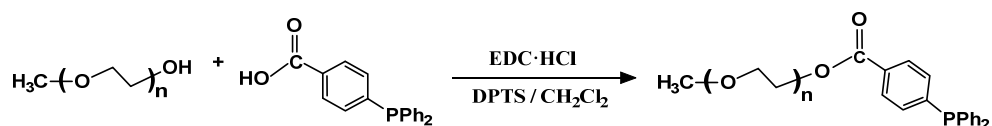
- I. La reacción del fosfazeno $G0-(py)_6$ con los complejos de plata y oro $[Ag(OTf)L]$ y $[Au(ONO_2)L]$ ($L = PPh_3, PPh_2Me$) evoluciona de la forma esperada, con el desplazamiento de los ligandos lábiles triflato y nitrato de la esfera de coordinación del metal y con la coordinación de los fragmentos metálicos AgL y AuL a los seis grupos terminales oxipiridina, dando lugar a los metalofosfazenos $[G0-(pyML)_6](X)_6$ [$M = Ag, X = TfO, L = PPh_3$ (**1**), $L = PPh_2Me$ (**2**); $M = Au, X = NO_3, L = PPh_3$ (**4**), $L = PPh_2Me$ (**5**)].
- II. La reacción del dendrímero $G1-(py)_{12}$ con los complejos de plata y oro $[Ag(OTf)L]$, ($L = PPh_3, PPh_2Me, PPh_2PEG$) y $[Au(ONO_2)L]$, ($L = PPh_3, PPh_2Me$), evoluciona también de la forma esperada, con la coordinación a todos los grupos oxipiridina, para obtener los metalofosfazenos $[G1-(pyML)_{12}](X)_{12}$ [$M = Ag, X = TfO, L = PPh_3$ (**6**), $L = PPh_2Me$ (**7**), $L = PPh_2PEG$ (**8**); $M = Au, X = NO_3, L = PPh_3$ (**9**), $L = PPh_2Me$ (**10**)]. De forma similar, la reacción de $G2-(py)_{24}$ con $[Ag(OTf)PPh_3]$ da el compuesto $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**), con todas las piridinas coordinadas a los grupos $AgPPh_3$.

- III. Los datos de caracterización de todos los metalofosfazenos sintetizados en este trabajo (análisis elemental, espectroscopia IR, de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y espectrometría de masas) son coherentes con la coordinación de los complejos metálicos a todos los grupos terminales piridina.
- IV. La actividad antitumoral de los metalofosfazenos **1-3**, **6**, **7** y **11**, de sus precursores fosfazeno G0-(py)₆, G1-(py)₁₂ y G2-(py)₂₄ y de los precursores de plata [Ag(OTf)L] (L=PPh₃ o PPh₂Me) ha sido testada *in vitro* frente a dos líneas celulares tumorales humanas, MCF7 (adenocarcinoma de mama) y HepG2 (carcinoma hepatocelular). Los valores IC₅₀ para los metalofosfazenos (entre 0.34 y 5.80 μM para MCF7 y entre 0.26 y 5.96 μM para HepG2) muestran la sobresaliente actividad antitumoral de estos compuestos, siendo superior a la de los precursores de plata, y siendo en algunos casos los valores más bajos conocidos para cualquier compuesto de plata(I).
- V. En cuanto a la relación estructura-actividad, se puede concluir que: (1) la actividad antitumoral se debe a la presencia de la plata, ya que los fosfazenos de partida no muestran actividad, y además ésta aumenta al aumentar el número de átomos de plata coordinados al mismo fosfazeno. (2) El ligando auxiliar también influye, siendo más tóxicos los derivados con PPh₃. Aunque hasta la fecha no se ha estudiado la influencia del ligando PPh₂PEG (3) La citotoxicidad también aumenta al aumentar la generación del dendrímero, siendo el compuesto [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (**11**) el más citotóxico con valores IC₅₀ de 0.34 y 0.26 μM para MCF7 y HepG2, respectivamente.
- VI. Se ha estudiado la capacidad de formación de estructuras autoensambladas en agua de [G1-(pyAgPPh₃)₁₂](TfO)₁₂ (**6**) y [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (**11**) mediante TEM y DLS. En ambos casos se forman estructuras autoensambladas, en concreto micelas esféricas, aunque en el caso del **6**, las imágenes de TEM indican que son poco definidas y sin homogeneidad. Para **11** se observan micelas esféricas con gran tendencia a coalescer, mejor definidas y con mayor homogeneidad en todas las imágenes obtenidas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA CON METALES

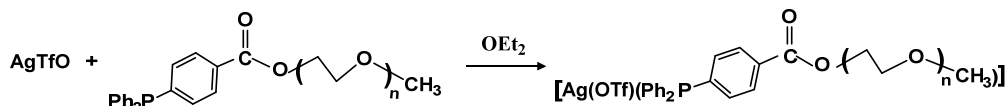
Síntesis de 4-(PPh₂)(C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃), PEG-PPh₂



Una mezcla de metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀, 1 mmol, 550 mg), ácido 4-(difenilfosfino) benzoico (1.2 mmol, 367.6 mg), y *p*-toluensulfonato de *p*-(N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.42 mmol, 123.6 mg) en 10 mL de CH₂Cl₂ seco se enfría hasta 0°C y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-Dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (EDC·HCl, 1.32 mmol, 253 mg, 1.1 mmol por mol ácido)

en 5 mL de CH₂Cl₂ seco. La reacción se deja agitando vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H, la disolución se lleva a sequedad, se añaden 20 mL de éter dietílico y se filtra. La disolución resultante de éter dietílico se lleva a sequedad, obteniendo el compuesto deseado como un aceite incoloro. Rto: 795 mg, 93.6 %.

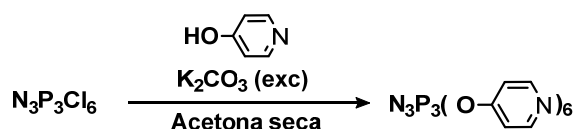
Síntesis de [Ag(OTf)PPh₂PEG], PPh₂PEG = 4-(PPh₂)(C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃)



A una disolución de AgTfO (0.3 mmol, 77.1 mg) en 10 mL de éter dietílico se añade la fosfina (0.29 mmol, 243.1 mg) disuelta en éter dietílico y la mezcla se diluye hasta un volumen total de 20 mL. La mezcla de reacción se deja agitando, protegida de la luz, durante aprox. 1h. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se lleva a sequedad, apareciendo el compuesto deseado como un sólido aceitoso incoloro, que se trasvasa a un bote y se seca a vacío a temperatura ambiente. Rto: 304.7 mg, 96.1 %.

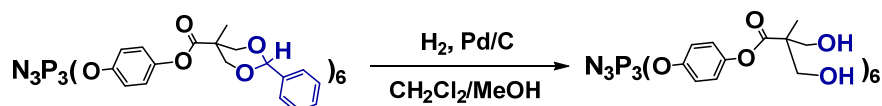
4.2. SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMEROS FOSFAZENOS DE PARTIDA

Síntesis de G0-(py)₆ ^[23]



A una disolución de N₃P₃Cl₆ (1 mmol, 348 mg) en 70 mL de acetona seca se le añade 4-hidroxipiridina, 4-(OH)C₅H₄N (6.60 mmol, 660 mg) y carbonato de potasio en exceso (14.1 mmol, 2.0 g). La mezcla se mantiene bajo argón con agitación magnética y a reflujo hasta la sustitución completa de los cloros en el producto de partida (aprox. 1h), que se comprueba por RMN de ³¹P{¹H} de la mezcla de reacción. Al cabo de ese tiempo la mezcla se lleva a sequedad y se añaden 40 mL de diclorometano. Los sólidos iónicos formados (KHCO₃, KCl y exceso de K₂CO₃) se filtran y se lavan con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL) y la disolución resultante se evapora hasta aproximadamente 2 mL. Por adición de 15 mL de hexano precipita el compuesto deseado **G0-(py)₆** como un sólido blanco. Rto: 621 mg, 88.7 %.

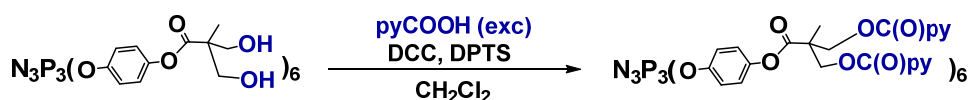
Síntesis de G1-(OH)₁₂ ^[25]



A una disolución de G1-(O₂Bn)₆ (0.4 mmol, 806 mg) en 4 mL de una mezcla de CH₂Cl₂ / MeOH (1:1) se añaden 400 mg de Pd/C (5%). La mezcla se introduce en un hidrogenador bajo presión en el cual se mantiene aproximadamente 12 horas a 7 atm y bajo agitación. Transcurrido este tiempo, la mezcla se

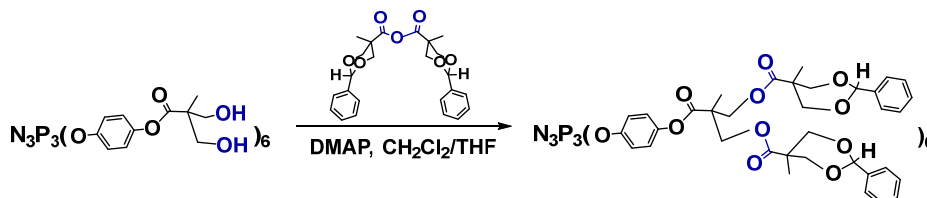
filtra sobre tierra de diatomeas y se lava con precaución con MeOH (4 x 10 mL) y acetona (3 x 5 mL). La disolución resultante se evapora a sequedad y por adición de cloroformo (20 mL) precipita el compuesto deseado **G1-(OH)₁₂** como un sólido blanco. Rto: 581 mg, 97.7 %.

Síntesis de **G1-(py)₁₂** ^[24]



Una mezcla de **G1-(OH)₁₂** (0.06 mmol, 90 mg), ácido isonicotínico (1.91 mmol, 235 mg, 2.65 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(*N,N'*-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.42 mmol, 131 mg), en CH₂Cl₂ seco (2 mL), se enfría a 0°C y se añaden 3 mL de una disolución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 2.08 mmol, 433 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco. La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se filtra la DCU que ha precipitado y se lava con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). El filtrado se evapora a sequedad y el sólido blanco obtenido se purifica por cromatografía en columna usando como fase fija sílica gel y una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (1/1) como eluyente. El producto deseado queda retenido en la columna y se extrae con una mezcla de diclorometano/etanol (1/1). La disolución se lleva a sequedad y se lava con agua destilada para dar **G1-(py)₁₂** que se seca a vacío a 40°C durante dos días. Rto: 141.2 mg, 85.7 %.

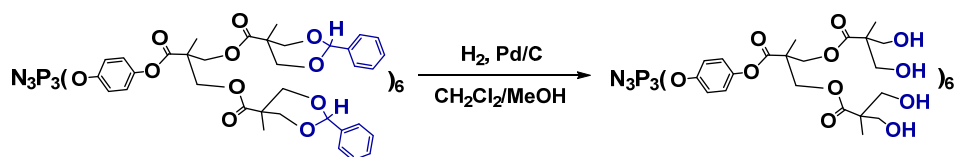
Síntesis de **G2-(O₂Bn)₁₂** ^[25]



Una mezcla de **G1-(OH)₁₂** (0.05 mmol, 0.074 g) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (0.192 mmol, 99%, 0.024 g) se disuelve en 2 mL de THF seco y se diluye con 4 mL de CH₂Cl₂ seco. Se añade el anhídrido 2- fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (0.96 mmol, 0.410 g) y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo fuerte agitación y bajo atmósfera de Ar durante aproximadamente 4 días, hasta la completa reacción de todos los grupos hidroxilo, que se detecta mediante RMN de ³¹P{¹H} de la mezcla de reacción. Una vez se ha completado la reacción, se añaden 2 mL de una mezcla H₂O/piridina (1:1) y se deja bajo agitación 12 horas. Transcurrido este tiempo se adicionan 50 mL de CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con 2 x 20 mL de una disolución acuosa de NaHSO₄ 1M, 2 x 20 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y, por último, con 1 x 20 mL de una disolución saturada de

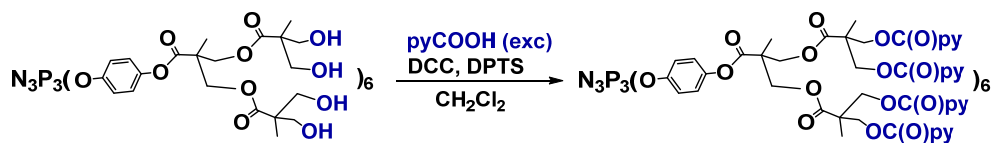
NaCl. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y la disolución resultante se lleva a sequedad, obteniéndose como un sólido blanco el compuesto deseado **G2-(O₂Bn)₁₂**. Rto: 187 mg, 94.8%.

Síntesis de **G2-(OH)₂₄**^[25]



A una disolución de **G2-(O₂Bn)₁₂** (0.1 mmol, 0.394 g) en 4 mL de una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (1:1) se añaden 200 mg de Pd/C (5%). La mezcla se introduce en un hidrogenador a presión en el cual se mantiene aproximadamente 12 horas a 7 atmósferas bajo agitación magnética. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se lava con MeOH (4 x 10 mL) y acetona (3 x 5 mL). La disolución resultante se evapora a sequedad y por adición de cloroformo precipita un sólido aceitoso, que volvemos a disolver en metanol y acetona y llevamos a sequedad, quedando ahora un sólido blanco, que es el compuesto deseado **G2-(OH)₂₄**. Rto: 205 mg, 71.2%.

Síntesis de **G2-(py)₂₄**^[24]



Una mezcla de **G2-(OH)₂₄** (0.015 mmol, 0.043 g), ácido isonicotínico (0.936 mmol, 0.115 g, 2.6 mmol por mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.187 mmol, 0.058 g), en CH₂Cl₂ seco (2 mL), se enfría a 0°C y se añaden 3 mL de una disolución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 1.03 mmol, 0.212 g, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco. La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 14 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se filtra la DCU que ha precipitado y se lava con CH₂Cl₂ (3x3 mL). El filtrado se evapora a sequedad y el sólido blanco obtenido se purifica por cromatografía en columna usando como fase fija sílica gel y una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (1/1) como eluyente. El producto deseado queda retenido en la columna y se extrae con una mezcla de diclorometano/etanol (1/1). La disolución se lleva a sequedad y se lava con agua destilada para dar **G2-(py)₂₄** que se seca a vacío a 40°C durante dos días. Rto: 30.0 mg, 37.0 %.

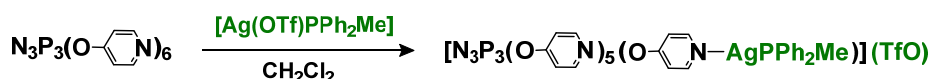
4.3. SÍNTESIS DE LOS METALOFOSFAZENOS

Síntesis de [G0-(pyAgL)₆](TfO)₆, [L = PPh₃ (1), L = PPh₂Me (2)]



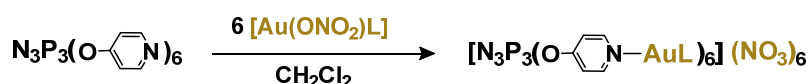
A una disolución de G0-(py)₆ (0.05 mmol, 35 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se adicionan 0.33 mmol de [Ag(OTf)L] (L = PPh₃, 171.3 mg, 10% de exceso; L = PPh₂Me, 150.9 mg, 10 % exceso), protegemos el matraz de reacción de la luz y lo dejamos a temperatura ambiente y bajo agitación durante 1h aproximadamente. Transcurrido ese tiempo, se observa algo de turbidez blanca. La mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de hexano (15 mL) precipita el compuesto deseado como un sólido blanco. Rto: L = PPh₃, 181.9 mg, 95.4 %; L = PPh₂Me, 120.9 mg, 70.2 %.

Síntesis de [G0-(py)₅(pyAgPPh₂Me)](TfO) (3)



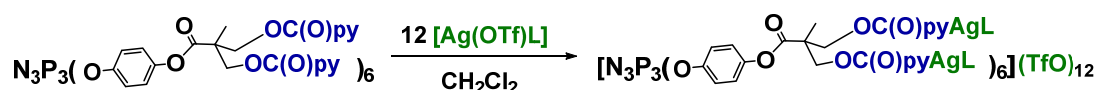
A una disolución de G0-(py)₆ (0.10 mmol, 70 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL), se adicionan 0.11 mmol de [Ag(OTf)PPh₂Me] (50.3 mg, 10 % exceso), protegemos el matraz de reacción de la luz y lo dejamos a temperatura ambiente y bajo agitación durante 1h aproximadamente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de OEt₂ (15 mL) precipita un sólido blanco. En la disolución de OEt₂, por RMN de ³¹P{¹H} y ¹H, se detecta el exceso de [Ag(OTf)PPh₂Me]. Rto: 84.0 mg, 72.6 %.

Síntesis de [G0-(pyAuL)₆](NO₃)₆, [L = PPh₃ (4), L = PPh₂Me (5)]



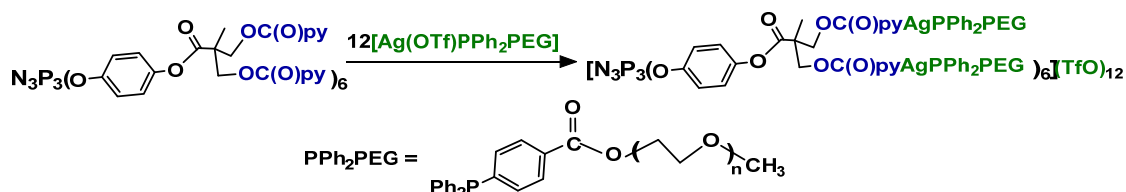
A una disolución de G0-(py)₆ (0.05 mmol, 35 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se adicionan 0.33 mmol de [Au(ONO₂)L] (L= PPh₃, 172 mg; L= PPh₂Me, 152 mg, 10% de exceso) y se deja bajo agitación durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de OEt₂ (15 mL) precipita el compuesto deseado como un sólido blanco, que se lava con OEt₂ (3x1 mL). Rto: L = PPh₃: 166.5 mg, 87 %; L = PPh₂Me: 163.3 mg, 94.6 %.

Síntesis de [G1-(pyAgL)₁₂](TfO)₁₂ [L= PPh₃ (6), PPh₂Me (7)]



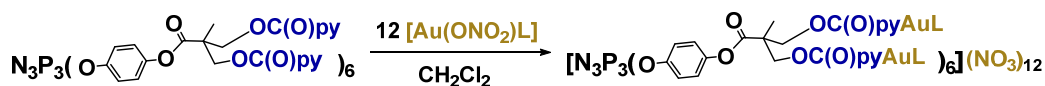
A una disolución de G1-(py)₁₂ (0.018 mmol, 49 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se adicionan 0.24 mmol de [Ag(OTf)L] (L= PPh₃, 124 mg; L= PPh₂Me, 110 mg, 10% de exceso). La mezcla se mantiene a T ambiente y protegida de la luz durante una hora aproximadamente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de hexano (15 mL) precipita un sólido blanco. Rto: L = PPh₃: 138.1 mg, 85.5 %; L = PPh₂Me: 138.1 mg, 93.2 %.

Síntesis de [G1-(pyAgPPh₂PEG)₁₂](TfO)₁₂ (8); PPh₂PEG=4-(PPh₂)(C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃)



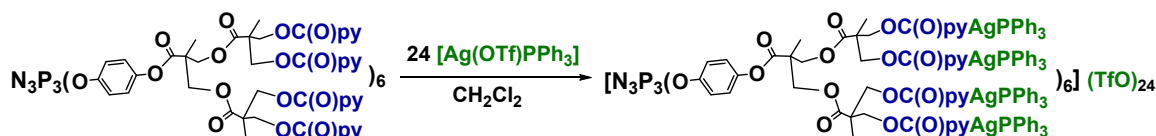
A una disolución de G1-(py)₁₂ (0.01 mmol, 27,5 mg) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se adiciona el [Ag(OTf)PPh₂PEG] (0.12 mmol, 132.7 mg) disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ seco. La mezcla se mantiene a T ambiente y protegida de la luz durante una hora aproximadamente. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se lleva a sequedad, apareciendo el compuesto deseado como un sólido pegajoso incoloro, que se trasvasa a un bote y se seca a vacío a temperatura ambiente. Rto: 155.8 mg, 97.3 %.

Síntesis de [G1-(pyAuL)₁₂](NO₃)₁₂ [L= PPh₃ (9), PPh₂Me (10)]



A una disolución de G1-(py)₁₂ (0.015 mmol, 41.2 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se adicionan 0.2 mmol de [Au(ONO₂)L] (10 % exceso, L= PPh₃, 104.2 mg; L= PPh₂Me, 91.8 mg) y se deja bajo agitación durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de OEt₂ precipita un sólido blanco, que se lava con OEt₂ (3x1 mL). Rto: L = PPh₃: 122.1 mg, 90.5 %; L = PPh₂Me: 105.6 mg, 85.3 %.

Síntesis de [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄



A una disolución de G2-(py)₂₄ (0.0045 mmol, 24 mg) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se adicionan 0.12 mmol de [Ag(OTf)PPh₃] (62 mg, 10% exceso), protegemos el matraz de reacción de la luz y lo dejamos a temperatura ambiente y bajo agitación durante 1h aproximadamente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1 mL y por adición de hexano (15 mL) precipita un sólido blanco. Rto: 49.0 mg, 61.3 %.

5.1 - ANEXO 1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA Y REACTIVOS. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD.

5.1.1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA Y REACTIVOS

a) Análisis cuantitativo. Los análisis cuantitativos elementales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre se han realizado en un microanalizador Perkin Elmer 2400.

b) Técnicas estructurales.

Espectroscopia infrarroja. Los espectros de infrarrojo se han realizado en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum One que cubre un rango de 4000 a 250 cm^{-1} . La técnica utilizada ha sido el ATR, que consiste en depositar el sólido sobre la ventana de lectura del espectrofotómetro y su posterior prensado.

Los espectros obtenidos muestran suficientes bandas en zonas limpias del espectro como para poder asignar cualitativamente aquellas absorciones que permiten identificar la presencia de determinados grupos. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas sino de aquellas más características, como las correspondientes al enlace N-P del esqueleto fosfazeno y otras características de los grupos laterales del fosfazeno.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han realizado en un espectrofotómetro Bruker AV 400, con las muestras disueltas en el disolvente deuterado adecuado. Como referencia externa se ha tomado tetrametilsilano (para ^1H y ^{13}C) y 85% H_3PO_4 (para ^{31}P). Como ayuda para la asignación de algunas señales se realizaron también experimentos bidimensionales HSQC ^1H - ^{13}C .

Espectroscopia de masas Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Esquire3000 plus, usando la técnica MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) con un detector (TOF) de tiempo de vuelo usando como matriz ditranol o 1,1-diciano-4- t butilphenil-3-metilbutadieno (DCTB). En algunos casos también se ha utilizado la técnica de ionización ESI (Electrospray Ionization).

Espectroscopía ultravioleta-visible (para el estudio turbidimétrico). Se ha empleado un equipo ATI Unicam, UV4-200 y se midieron las muestras a una longitud de onda fija de 650 nm. Las muestras se prepararon disolviendo 5 mg del compuesto correspondiente en 1 mL de DMSO.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los estudios de TEM se llevaron a cabo en el Laboratorio de Microscopías Avanzadas. Se usó un microscopio electrónico FEI Tecnai T20 operando a 200kV. Las muestras se prepararon utilizando rejillas del modelo CF 400-CU Carbon Film, 400 Mesh Copper. Para la preparación se depositó una gota de la muestra con una concentración

aproximada de 1 mg/mL, en la rejilla durante 30 segundos, retirando tras esto el exceso de agua. Como agente de contraste se utiliza una disolución al 1% de acetato de uranilo. La tinción de muestras con acetato de uranilo se realizó de forma controlada en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón.

Dispersión dinámica de luz (DLS). Las medidas se llevaron a cabo en el equipo Malvern Instrument Nano ZS usando un láser He-Ne con una longitud de onda de 633 nm, con un ángulo de detector de 173°. Las muestras se prepararon diluyendo con agua MiliQ las disoluciones con agregados hasta llegar a una concentración de 250 µg/mL en cubetas de poliestireno.

c) Reactivos.

El único fosfazeno comercial, hexaclorociclotrifosfazeno ($N_3P_3Cl_6$) (Strem Chemicals) fue purificado por recristalización en hexano caliente y secado a vacío. K_2CO_3 fue secado a 140°C antes de usarlo. NEt_3 (Sigma-Aldrich), $AgNO_3$ (Sigma-Aldrich), $AgTfO$ (Strem Chemicals), PPh_3 (Sigma-Aldrich), 4-hidroxipiridina (Sigma-Aldrich), el ácido 4-(difenilfosfino) benzoico (Sigma-Aldrich), PEG₅₅₀ (Sigma-Aldrich), N,N' -díciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sigma-Aldrich), ácido isonicotínico (Sigma-Aldrich), N -(3-Dimetilaminopropil)- N' -etilcarbodiimida hidrocloreto ($EDC \cdot HCl$) (Sigma-Aldrich), y p -toluensulfonato de p -(N,N' -dimetilamino)piridinio (DPTS) (Sigma-Aldrich) fueron usados sin modificaciones previas. $[AuCl(PPh_3)]$ y $[AuCl(PPh_2Me)]$ se prepararon de acuerdo con la bibliografía.^[22d]

5.1.2. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD

Los ensayos de citotoxicidad se han llevado a cabo por investigadores de la Universidad Pablo de Olavide, con los que nuestro grupo tiene una colaboración, y se han realizado disolviendo todos los compuestos analizados en DMSO. En todos los casos, la concentración de DMSO no superó el 0.1 %. Bajo las mismas condiciones, pero en agua, se estudió la citotoxicidad del cisplatino para compararlo con nuestros compuestos.

Las células MCF7 y HepG2 fueron incubadas a densidades de 8×10^4 y 1×10^5 células/mL en 96 micropocillos y se dejaron durante 24h antes de la adición de los compuestos en estudio. En cada ensayo, los compuestos fueron probados por sextuplicado, con tres experimentos independientes que se llevaron a cabo para comprobar la reproducibilidad y repetitividad de los resultados. El tiempo de exposición de los complejos de plata a las líneas celulares fue de 48h a 37°C y 5% de CO_2 . El cisplatino fue testado en las mismas condiciones.

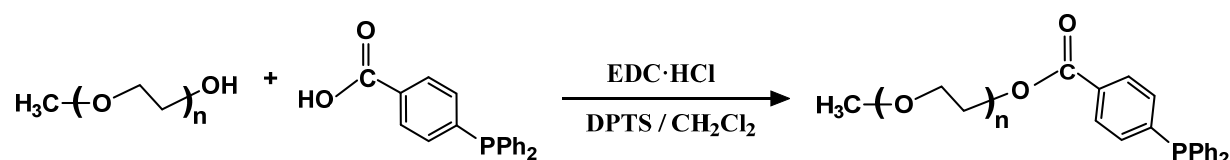
Para evaluar la viabilidad celular, se ha empleado, de momento, un biomarcador, Alamar Blue (AB). En este ensayo AB, el sistema incorpora un indicador REDOX, evaluando la capacidad mitocondrial de reducir la resazurina a resorufina, un compuesto que es fluorescente.^[40] Después de 48h de exposición al compuesto, el medio AB se preparó por mezcla de un medio de cultivo celular con una disolución stock de AB (resazurina de sodio, 5 mg/mL en una disolución fosfato tampón) en una proporción 10:1 (10 % del volumen final). Una vez preparada, se añadieron 100 µL del medio AB a cada pocillo que contiene las células expuestas a los compuestos. Las placas se incubaron a 37°C durante 2-3h y la fluorescencia se midió con un espectrofotómetro multimodal Variousskan Lux (Thermo Scientific) con una longitud de onda de excitación de 560 nm y una longitud de onda de emisión de 585 nm.

La viabilidad celular se calculó usando la fluorescencia de las células tratadas comparando con la fluorescencia de las células sin tratar (células control). Todos los resultados se expresan como media \pm desviación estándar de los tres experimentos independientes.

5.2 - ANEXO 2. DATOS DE CARACTERIZACIÓN

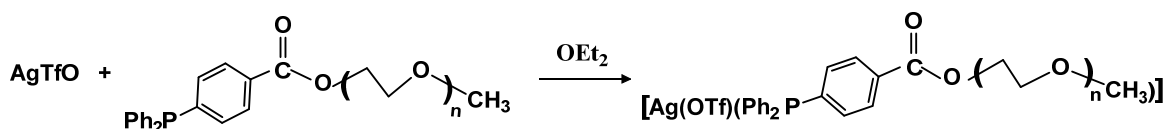
5.2.1. PRODUCTOS DE PARTIDA CON METALES

Síntesis de 4-(PPh₂)(C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃), PEG-PPh₂



Anal. Calcd (%) para C₄₄H₆₅O₁₄P (848.95): C, 62.25; H, 7.72. Found: C 61.50, H 8.08. IR (ATR, cm⁻¹): 2866 (m, br) ν (C-H); 1717 (s) ν (CO); 1270 (s, br), 1143 (s, sh), 1099 (vs), 1084 (vs, sh) (PEG). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃): δ -5.06 (s). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.96 (dd, ³J(H,H)= 8.4 Hz, ⁴J(H,P)= 1.3 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.34 – 7.27 (m, 12H; 2H de C₆H₄ + 10H de PPh₂), 4.43 (“t”, ³J(H,H)= 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.79 (“t”, ³J(H,H)= 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.66 – 3.60 (m, 42H, OCH₂), 3.51 (t, ³J(H,H)= 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.34 ppm (s, 3H, OCH₃).

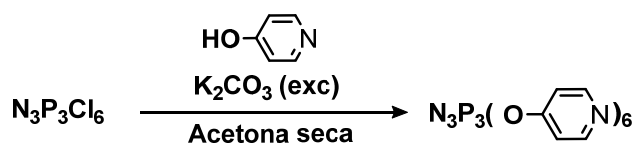
Síntesis de [Ag(OTf)PPh₂PEG], PPh₂PEG = 4-(PPh₂)(C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃)



Anal. Calcd (%) for C₄₅H₆₅AgF₃O₁₇PS (1105.89 g/mol): C, 48.87; H, 5.92; S, 2.90. Found: C, 49.72; H, 6.91; S, 2.72. IR (ATR, cm⁻¹): 2917 (w, sh), 2870 (m, br) ν (C-H); 1720 (s) ν (CO); 1270 (s, br), 1238 (s), 1222 (m), 1139 (m, sh), 1090 (vs), 1067 (m, sh), 1084 (vs, sh) (TfO y PEG). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃): δ 11.95 (d, br, ¹J(Ag,P)=732.4 Hz, 1P, PPh₃). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.09 (d, ³J(H,H)= 8.1 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.56 – 7.46 (m, 12H; 2H de C₆H₄ + 10H de PPh₂), 4.48 (“t”, ³J(H,H)= 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.81 (“t”, ³J(H,H)= 4.4 Hz, 2H, OCH₂), 3.67 – 3.62 (m, 42H, OCH₂), 3.51 (m, 2H, OCH₂), 3.32 ppm (m, 3H, OCH₃).

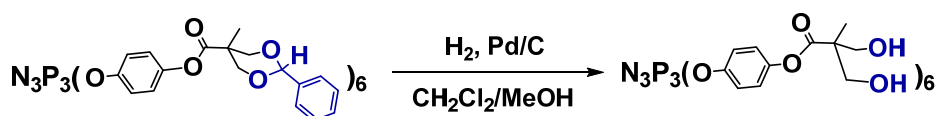
5.2.2. DENDRÍMEROS FOSFAZENO DE PARTIDA

Síntesis de G0-(py)₆



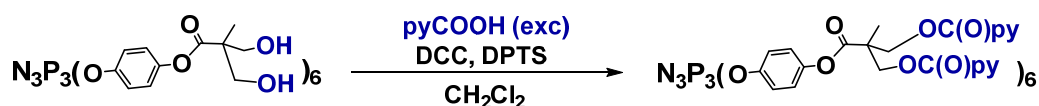
Anal. Calcd (%) for C₃₀H₂₄N₉O₆P₃ (699.60 g/mol): C, 51.51; H, 3.46; N, 18.02. Found: C, 51.10; H, 4.04; N, 17.84. IR (ATR, cm⁻¹): 1575 (s), 1489 (s), 1410 (m) ν (CC, CN, OC₅H₄N); 1174 (vs, br) ν (P=N); 995 (s) ν (P-OC); 948 (s), 936 (s) δ (P-OC). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃): δ 6.82 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ³¹P{¹H} RMN ((CD₃)₂CO) δ 7.98 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ³¹P{¹H} RMN ((CD₃)₂SO): δ 7.20 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.50 (“d”) y 6.92 ppm (“d”) (Sistema de espín AA’BB’, ³J(H,H)= 6.0 Hz, 4H; C₅H₄N). ¹H RMN ((CD₃)₂CO): δ 8.51 (d) y 7.10 ppm (d) (Sistema de espín AA’BB’, ³J(H,H)= 6.0 Hz, 4H; C₅H₄N). ¹H RMN ((CD₃)₂SO): δ 8.50 (“d”) y 7.07 ppm (“d”) (Sistema de espín AA’BB’, ³J(H,H)= 8.0 Hz, 4H; C₅H₄N). ¹³C{¹H} RMN ((CD₃)₂SO, APT): δ 155.79 (dd, 1C, ²J(C,P)= 4.6 Hz, ⁴J(C,P)= 2.3 Hz, C₁), 151.91 (s, 2C, C₃), 115.66 ppm (c, 2C, ³J(C,P)= ⁵J(C,P)= 1.6 Hz, C₂). MALDI-TOF (ditranol, método lineal): m/z (%) = 699.31 (100) [G0-(py)₆]⁺.

Síntesis de G1-(OH)₁₂



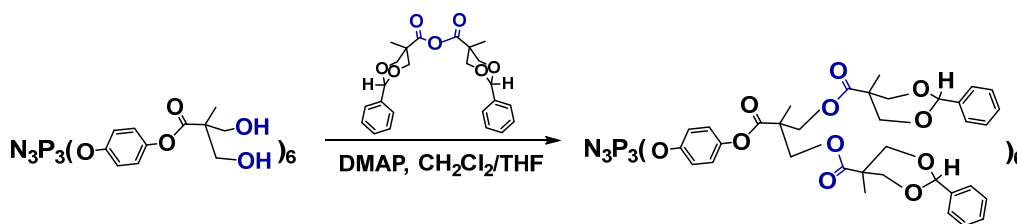
Anal. Calcd (%) for $C_{66}H_{78}N_3O_{30}P_3$ (1486.25 g/mol): C, 53.34; H, 5.29; N, 2.83. Found: C, 53.40; H, 5.35; N, 2.80. IR (ATR, cm^{-1}): 3350 (w, br) $\nu(OH)$; 1749 (s) $\nu(CO)$; 1206 (m), 1163 (s), 1148 (vs) $\nu(PN)$; 1097 (s) $\nu(P-OC)$; 957 (vs) $\delta(POC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 9.18 (s, 3 P; anillo N_3P_3). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2CO$): δ 10.44 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 7.03, 6.91 (Sistema de espín AA'BB', 4H, $^3J(H,H) = 9.0$ Hz; OC_6H_4O), 4.93 (t, 2 H, $^3J(H,H) = 5.6$ Hz; OH), 3.66, 3.55 (Sistema de espín ABX, 4H, $^2J(H,H) = 10.4$ Hz; $^3J(H,H) = 5.6$ Hz; OCH_2), 1.20 (s, 3 H; CH_3). 1H RMN ($(CD_3)_2CO$): δ 7.08 (d) y 6.91 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 8.6$ Hz, 4H; OC_6H_4O), 4.31 (s, 2H, OH), 3.88 y 3.80 (Sistema de espín AB, $^2J(H,H) = 10.0$ Hz, 4H, OCH_2), 1.32 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$, APT): δ 173.53 (1C; C(O)O); 147.82, 146.92, 123.11, 121.31 (6C; C_6H_4); 63.79 (2C; OCH_2); 50.73 (1C; C(CH_3)); 16.79 (1C; CH_3). MALDI-TOF (ditranol): m/z (%) = 1486.4 (100) $[M]^+$, 1508.4 (6.5) $[G1-(OH)_{12} + Na]^+$.

Síntesis de *G1-(py)*₁₂



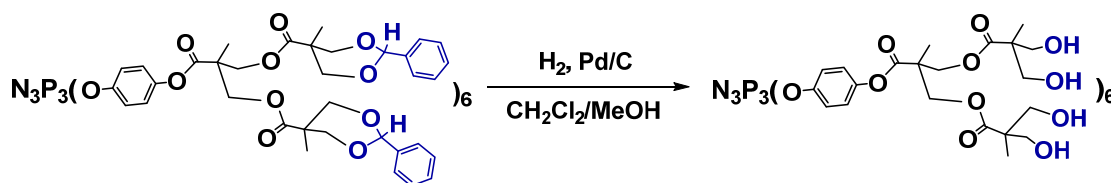
Anal. Calcd (%) for $C_{138}H_{114}N_{15}O_{42}P_3$ (2747.38 g/mol): C, 60.33; H, 4.18; N, 7.65. Found: C, 59.97; H, 4.20; N, 7.61. IR (ATR, cm^{-1}): 1755 (sh, m), 1729 (s) $\nu(CO)$; 1597 (w), 1562 (w), 1496 (s), 1468 (w), 1407 (m) $\nu(CC, CN, OC_5H_4N)$; 1210 (m), 1159 (vs) $\nu(PN)$; 1104 (vs) $\nu(P-OC)$; 951 (s) 933 (sh, m) $\delta(POC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$): δ 8.66 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2CO$): δ 9.93 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 9.05 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.74 (d, br, 4H; *o*-H, C_5H_4N), 7.75 (d, $^3J(H,H) = 5.6$ Hz, 4H; *m*-H, C_5H_4N), 6.91 (d, br) y 6.87 (d, br) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 9.2$ Hz, 4H, OC_6H_4O), 4.74 y 4.69 (Sistema de espín AB, $^2J(H,H) = 11.2$ Hz, 4H, C(O) OCH_2), 1.58 ppm (s, 3H, CH_3). 1H RMN ($(CD_3)_2CO$): δ 8.73 ("d", $^3J(H,H) = 6.0$ Hz, 4H; *o*-H, C_5H_4N), 7.83 ("d", $^3J(H,H) = 6.0$ Hz, 4H; *m*-H, C_5H_4N), 7.08 (d) y 6.92 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 9.0$ Hz, 4H; OC_6H_4O), 4.84 y 4.81 (Sistema de espín AB, $^2J(H,H) = 11.2$ Hz, 4H, C(O) OCH_2), 1.67 ppm (s, 3H, CH_3). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 8.70 ("d", $^3J(H,H) = 6.2$ Hz, 4H; *o*-H, C_5H_4N), 7.75 ("d", $^3J(H,H) = 6.2$ Hz, 4H; *m*-H, C_5H_4N), 6.99 (d) y 6.86 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 9.2$ Hz, 4H; OC_6H_4O), 4.69 (m, Sistema de espín AB, 4H, C(O) OCH_2), 1.53 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$, APT): δ 170.95 (s, 1C, C_5), 164.58 (s, 2C, C_9), 150.89 (s, 4C, C_{12}), 148.01 (dd, $^2J(C,P) = 5.1$ Hz, $^4J(C,P) = 2.5$ Hz, 1C, C_1), 147.11 (s, 1C, C_4) 136.54 (s, 2C, C_{10}), 122.62 (s, 4C, C_{11}), 122.23 (s, 2C, C_3), 121.91 (br, 2C, C_2), 66.39 (s, 2C, C_8), 47.18 (s, 1C, C_6), 18.07 (s, 1C, C_7). MALDI-TOF (ditranol): m/z (%) = 2747.7 (100) $[G1-(py)_{12}+H]^+$.

Síntesis de G2-(O₂Bn)₁₂



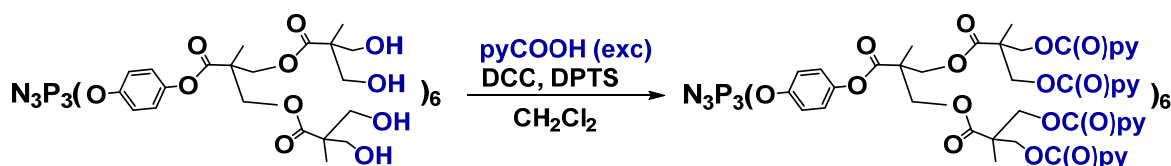
Anal. Calcd (%) C₂₁₀H₂₂₂N₃O₆₆P₃ (3936.91 g/mol): IR (ATR, cm⁻¹): 1736 (s) v(CO); 1216 (m), 1156 (vs, br) v(PN); 1091 (s) (P-OC); 951 cm⁻¹ (vs, br) δ(POC). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃): δ 8.39 ppm (s, 3P, anillo N₃P₃). ³¹P{¹H} RMN ((CD₃)₂CO): δ 9.63 ppm (s, 3P, anillo N₃P₃). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.39 - 7.24 (m, 10H; C₆H₅), 6.89, 6.77 (Sistema de espín AA'BB', ³J(H,H)=9.0 Hz, 4H; OC₆H₄O), 5.40 (s, 2H; CHPh), 4.57 (d, ²J(H,H)= 11.6 Hz, 4H; OCH₂), 4.50, 4.47 (Sistema de espín AB, ²J(H,H)=11.2 Hz, 4H; OCH₂), 3.58 (d, ²J(H,H)=10.7 Hz, 4H; OCH₂), 1.39 (s, 3H; CH₃), 0.91 ppm (s, 6H; CH₃). ¹H RMN ((CD₃)₂CO): δ 7.41 - 7.24 (m, 10H; C₆H₅), 7.05 ("d") y 6.79 ("d") (Sistema de espín AB, ³J(H,H)=8.8 Hz, 4H; OC₆H₄O), 5.50 (s, 2H; CHPh), 4.55("d") y 3.71("d") (Sistema AB, ²J(H,H)= 12.0 Hz, 8H; OCH₂), 4.55 ("d") y 4.51 ("d") (Sistema de espín AB, ²J(H,H)=11.2 Hz, 4H; OCH₂), 1.47 (s, 3H; CH₃), 0.96 ppm (s, 6H; CH₃).

Síntesis de G2-(OH)₂₄



Anal. Calcd (%) C₁₂₆H₁₇₄N₃O₆₆P₃ (2879,63 g/mol). C, 52.55; H, 6.09; N, 1.46. Found: C, 52.85; H, 6.19; N, 1.50. IR (ATR, cm⁻¹): 3377 (w, br) v(OH); 1725 (s) v(CO); 1207 (m), 1158 (s) v(PN); 1107 (s) v(P-OC); 953 (vs) δ(POC). ³¹P{¹H} RMN ((CD₃)₂CO): δ 9.93 ppm (s, 3P, anillo N₃P₃). ¹H RMN ((CD₃)₂CO): δ 7.18, 7.04 (Sistema de espín AA'BB', ³J(H,H)=9.0 Hz, 4H; OC₆H₄O); 4.48, 4.41 (Sistema de espín AB, ²J(H,H)=11.00 Hz, 4H; OCH₂); 3.99 (s, br, 4H; OH); 3.73, 3.67 (Sistema de espín AB, ²J(H,H)=10.8 Hz, 8H; OCH₂), 1.46 (s, 3H; CH₃), 1.12 ppm (s, 6H; CH₃).

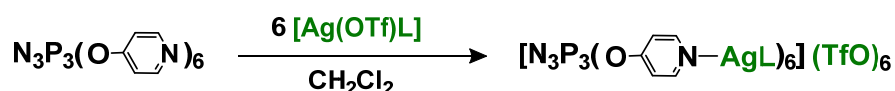
Síntesis de G2-(py)₂₄



Anal. Calcd (%) for $C_{270}H_{246}N_{27}O_{90}P_3$ (5401.89 g/mol): C, 60.03; H, 4.59; N, 7.00. Found: C, 59.97; H, 4.20; N, 7.61. IR (ATR, cm^{-1}): 1728 (s) $\nu(CO)$; 1597 (w), 1562 (w), 1468(m), 1407 (m) ($\nu(CC)$ y $\nu(CN)$, OC_5H_4N); 1212 (m), 1159 (s) $\nu(PN)$; 1108 (vs) $\nu(P-OC)$; 953 (m) $\delta(POC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$) δ 7.97 (s, 3P; anillo N_3P_3). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2CO$) δ 9.35 (s, 3P; anillo N_3P_3). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.71 (br, 8H; *o-H* C_5H_4N), 7.71 (br, 8H; *m-H* C_5H_4N), 6.97 y 6.92 (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H)=8.8$ Hz; 4H; OC_6H_4O), 4.57 y 4.52 (Sistema de espín AA'BB', $^2J(H,H)=11.2$ Hz; 8H; $C(O)OCH_2$), 4.43 y 4.37 (Sistema de espín AA'BB', $^2J(H,H)=11.2$ Hz; 4H; $C(O)OCH_2$), 1.37 (s, 6H; $C(CH_3)$), 1.32 ppm (s, 3H; $C(CH_3)$). 1H RMN ($(CD_3)_2CO$) δ 8.70 ("d", $^3J(H,H)=4.8$ Hz; 8H; *o-H* C_5H_4N), 7.76 ("d", $^3J(H,H)=4.8$ Hz; 8H; *m-H* C_5H_4N), 7.08 y 7.01 (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H)=9.0$ Hz; 4H; OC_6H_4O), 4.64 y 4.63 (Sistema de espín AA'BB', $^2J(H,H)=11.2$ Hz; 8H; $C(O)OCH_2$), 4.51 (br, Sistema de espín AA'BB', 4H; $C(O)OCH_2$), 1.45 (s, 6H; $C(CH_3)$), 1.41 ppm (s, 3H; $C(CH_3)$). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$, APT): 171.74 (s, 2C, C_9 , $OC(O)$), 170.61 (s, 1C, C_5 , $OC(O)$), 164.58 (s, 4C, C_{13} , $OC(O)$), 150.88 (s, 8C, C_{16} , C_5H_4N), 148.35 (br, 1C, C_1 , OC_6H_4O), 147.14 (s, 1C, C_4 , OC_6H_4O), 136.52 (s, 4C, C_{14} , C_5H_4N), 122.83 (s, 8C, C_{15} , C_5H_4N), 122.37 (s, 2C, C_3 , OC_6H_4O), 121.94 (s, 2C, C_2 , OC_4H_4O), 66.34 (s, 4C, C_{12} , OCH_2), 65.61 (s, 2C, C_8 , OCH_2), 47.06 (s, 1C, C_6), 46.91 (s, 2C, C_{10}), 18.11 (s, 2C, C_{11} , CH_3), 17.79 ppm (s, 1C, C_7 , CH_3). MALDI-TOF (ditranol): m/z (%) = 5404 (100) [$G2-(py)_{24} + 2H^+$].

5.2.3. METALOFOSFAZENOS

Síntesis de $[G0-(pyAgL)_6](TfO)_6$, [$L = PPh_3$ (1), $L = PPh_2Me$ (2)]

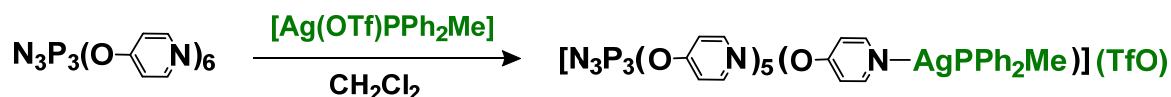


Compuesto **1**. Anal. Calcd (%) for $C_{144}H_{114}Ag_6F_{18}N_9O_{24}P_9S_6$ (3814.83 g/mol): C, 45.34; H, 3.01; N, 3.30; S, 5.04. Found: C, 45.10; H, 3.30; N, 3.24; S, 4.97. IR (ATR, cm^{-1}): 1598 (m), 1578 (w, sh), 1498 (w), 1434 (m) $\nu(CC, CN, OC_5H_4N)$; 1287 (m), 1239 (s), 1220 (s), 1195 (s), 1184 (s), 1171(s), 1158 (vs), 1149 (s), 1095 (m), y 1023 (vs) [$\nu(P=N)$ y bandas del CF_3SO_3]; 1095 (m) $\nu(P-OC)$; 952 (s) $\delta(P-OC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 11.64 (d, br, $^1J(Ag,P)=682.0$ Hz, 6P, PPh_3), 7.18 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 8.51 (d, *o-H*) y 7.10 (d, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H)=5.2$ Hz, 4H; C_5H_4N), 7.56 – 7.43 ppm (m, 15 H, C_6H_5). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$, APT): δ 155.88 (dd, 1C, $^2J(C,P)=4.7$ Hz, $^4J(C,P)=2.1$ Hz, C_5H_4N , C_1), 152.05 (s, 2C, C_3 , C_5H_4N), 133.45 (d, 6C, $^2J(C,P)=17.0$ Hz, C_5 , C_6H_5), 131.35 (s, 3C, C_4 , C_6H_5), 131.04 (d, 3C, $^4J(C,P)=1.7$ Hz, C_7 , C_6H_5), 129.35 (d,

6C, $^3J(C,P) = 10.3$ Hz, C₆, C₆H₅), 115.78 (d, br, 2C, $^3J(C,P) = 1.6$ Hz, C₂, C₅H₄N). Señal del SO₃CF₃ no detectada. $^{19}F\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO): -77.72 ppm (s, SO₃CF₃). MALDI-TOF (ditranol): m/z (%) = 890 (100) [Ag₂(PPh₃)₂ + SO₃CF₃]⁺, 1072 (50) [G0-(py)₆ + Ag(PPh₃)]⁺, 1441 (32) [G0-(py)₆ + Ag₂(PPh₃)₂]⁺.

Compuesto 2. Anal. Calcd (%) for C₁₁₄H₁₀₂Ag₆F₁₈N₉O₂₄P₉S₆ (3442.42 g/mol): C, 39.78; H, 2.99; N, 3.66; S, 5.59. Found: C, 38.20; H, 2.91; N, 3.59; S, 5.42. IR (ATR, cm⁻¹): 1597 (m), 1578 (w, sh), 1497 (w), 1435 (m) ν(CC, CN, OC₅H₄N); 1275 (s), 1237(s), 1220 (s), 1183 (s), 1155(s), 1100 (m), 1023 (vs) [ν(P=N) y bandas del CF₃SO₃]; 1100 (m) ν(P-OC); 950 (s) δ(POC). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO): δ -6.82 (d, br, $^1J(Ag,P) = 621.4$ Hz, 6P, PPh₃), 7.14 ppm (s, 3P, anillo N₃P₃). 1H RMN ((CD₃)₂SO): δ 8.52 (br, *o*-H) y 7.10 (d, br, *m*-H) (Sistema de espín AA'BB', 4H; C₅H₄N), 7.65 – 7.50 ppm (m, 10 H, C₆H₅), 2.02 (d, br, 3H, $^2J(H,P) = 5.2$ Hz, CH₃). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO, APT): δ 155.92 (dd, 1C, $^2J(C,P) = 4.4$ Hz, $^4J(C,P) = 2.2$ Hz, C₅H₄N, C₁), 152.11 (s, 2C, C₃, C₅H₄N), 133.76 (d, 2C, $^1J(C,P) = 32.4$ Hz, C₄, C₆H₅), 132.28 (d, 4C, $^2J(C,P) = 16.5$ Hz, C₅, C₆H₅), 130.65 (d, 2C, $^4J(C,P) = 1.4$ Hz, C₇, C₆H₅), 129.04 (d, 4C, $^3J(C,P) = 10.1$ Hz, C₆, C₆H₅), 120.69 (c, 1C, $^1J(C,F) = 323.4$ Hz, SO₃CF₃), 115.82 (s, 2C, C₂, C₅H₄N), 12.30 ppm (d, 1C, $^1J(C,P) = 19.3$ Hz, CH₃). $^{19}F\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO): -77.72 ppm (s, SO₃CF₃). ESI m/z (%) = 765 (10) [Ag₂(PPh₂Me)₂ + SO₃CF₃]⁺, 1006 (7) [G0-(py)₆ + Ag(PPh₂Me)]⁺, 1221 (3) [G0-(py)₆ + 3Ag + PPh₂Me]⁺.

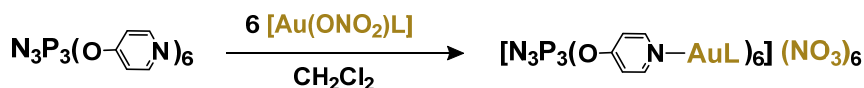
Síntesis de [G0-(py)₅(pyAgPPh₂Me)](TfO) (3)



Compuesto 3. Anal. Calcd (%) for C₄₄H₃₇AgF₃N₉O₉P₄S (1156.64 g/mol): C, 45.69; H, 3.22; N, 10.90; S, 2.77. Found: C, 44.40; H, 3.80; N, 9.42; S, 2.97. IR (ATR, cm⁻¹): 1597 (m), 1578 (w), 1497 (m), 1428 (w) ν(CC, CN, OC₅H₄N); 1273 (m), 1239 (m), 1219 (s), 1182 (s), 1101 (m), 1059 (vs, br) y 1024 (vs) [ν(P=N) y bandas del SO₃CF₃]; 1095 (m) ν(P-OC), 949 (s) δ(P-OC). $^{31}P\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO): δ 7.05 (s, br, 3P, anillo N₃P₃), -6.66 ppm (s, br, 1P, PPh₂Me). 1H RMN ((CD₃)₂SO): δ 8.53 (br, *o*-H) y 7.15 (d, *m*-H) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 5.2$ Hz, 24H, C₅H₄N) 7.68 – 7.49 (m, 10 H, C₆H₅), 2.03 ppm (d, 3H, $^2J(H,P) = 6.4$ Hz, CH₃). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ((CD₃)₂SO, APT): δ 156.08 (dd, br, 6C, $^2J(C,P) = 3.5$ Hz, $^4J(C,P) = 1.7$ Hz, C₅H₄N, C₁), 152.40 (s, 12C, C₃, C₅H₄N), 133.75 (d, 2C, $^1J(C,P) = 32.6$ Hz, C₄, C₆H₅), 132.29 (d, 4C, $^2J(C,P) = 16.5$ Hz, C₅, C₆H₅), 130.68 (d, 2C, $^4J(C,P) = 2.0$ Hz, C₇, C₆H₅), 129.06 (d, 4C, $^3J(C,P) = 10.2$ Hz, C₆, C₆H₅), 120.70 (c, 1C, $^1J(C,F) = 323.5$ Hz, SO₃CF₃), 116.04 (br,

^{12}C , C_2 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 12.36 ppm (d, 1C, $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 19.4$ Hz, CH_3). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): -77.70 ppm (s, SO_3CF_3). MALDI-TOF (DCTB, método reflector): m/z (%) = 700 (10) $[\text{G0}-(\text{py})_6]^+$, 809 (70) $[\text{G0}-(\text{py})_6 + \text{Ag}]^+$, 1009 (100) $[\text{G0}-(\text{py})_6 + \text{AgPPh}_2\text{Me}]^+$, 1118 (35) $[\text{G0}-(\text{py})_6 + \text{Ag}_2(\text{PPh}_2\text{Me})]^+$

Síntesis de $[\text{G0}-(\text{pyAuL})_6](\text{NO}_3)_6$, $[\text{L} = \text{PPh}_3$ (4), $\text{L} = \text{PPh}_2\text{Me}$ (5)]

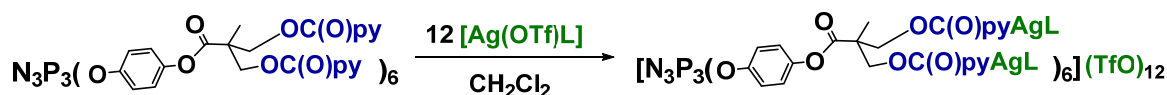


Compuesto 4. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{138}\text{H}_{114}\text{Au}_6\text{N}_{15}\text{O}_{24}\text{P}_9$ (3827.03 g/mol): C, 43.31; H, 3.00; N, 5.49. Found: C, 43.14; H, 3.26; N, 5.23. IR (ATR, cm^{-1}): 1606 (m), 1577 (w), 1496 (m), 1481 (sh, m), 1435 (m) $\nu(\text{CC}, \text{CN}, \text{OC}_5\text{H}_4\text{N})$; 1358 (m, sh), 1329 (s, br), 1310 (m, sh), 948 (s) $\nu(\text{NO}_3^-)$; 1233 (m), 1217 (m), 1193 (sh, s), 1179 (vs, br) $\nu(\text{P}=\text{N})$; 1058 (s) $\nu(\text{P}-\text{OC})$, 948 (s) $\delta(\text{P}-\text{OC})$. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 29.06 (s, 6P, PPh_3), 4.76 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 28.54 (s, br, 6P, PPh_3), 5.43 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.91 (d, *o*-H) y 7.77 (d, *m*-H) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.7$ Hz, 4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.57 – 7.51 (m, 15H, C_6H_5). ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.96 (d, *o*-H, Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.3$ Hz, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.68-7.63 (m, *m*-H $\text{C}_5\text{H}_4\text{N} + \text{C}_6\text{H}_5$, 17H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , APT): δ 158.91 (dd, 1C, $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.0$ Hz, $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.7$ Hz, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_1), 154.26 (s, 2C, C_3 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 134.36 (d, 6C, $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 13.5$ Hz, C_5 , C_6H_5), 132.57 (d, 3C, $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 2.4$ Hz, C_7 , C_6H_5), 129.70 (d, 6C, $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 12.2$ Hz, C_6 , C_6H_5), 127.46 (d, 3C, $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 65.3$ Hz, C_4 , C_6H_5), 118.85 (s, 2C, C_2 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). MALDI-TOF (DCTB, método reflector): m/z (%) = 720 (56) $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+$, 1158 (15) $[\text{G0}-(\text{py})_6 + \text{AuPPh}_3]^+$.

Compuesto 5. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{108}\text{H}_{102}\text{Au}_6\text{N}_{15}\text{O}_{24}\text{P}_9$ (3454.63 g/mol): C, 37.55; H, 2.98; N, 6.08. Found: C, 35.90; H, 3.18; N, 5.56. IR (ATR, cm^{-1}): 1604 (m), 1575 (w), 1493 (m), 1435 (m) $\nu(\text{CC}, \text{CN}, \text{OC}_5\text{H}_4\text{N})$; 1359 (m, sh), 1325 (s, br), 1293 (m, sh), 946 $\nu(\text{NO}_3^-)$; 1235 (m), 1217 (m), 1193 (sh, s), 1177 (vs, br) $\nu(\text{P}=\text{N})$; 1058 (m) $\nu(\text{P}-\text{OC})$; 946 (s) $\delta(\text{P}-\text{OC})$. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 13.49 (s, 6P, PPh_2Me), 5.00 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 14.50 (s, 6P, PPh_2Me), 5.52 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.96 (d, *o*-H) y 7.75 (d, *m*-H) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 6.4$ Hz, 4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.70 – 7.50 (m, 10H, C_6H_5), 2.29 ppm (d, 3H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 11.0$ Hz). ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.89 (d, *o*-H) y 7.66 (d, *m*-H) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.4$ Hz, 4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.88 – 7.58 (m, 10H, C_6H_5), 2.41 ppm (d, 3H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 11.3$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , APT): δ 158.72 (dd, 1C, $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.3$ Hz, $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 2.0$ Hz, C_1 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 154.50 (s, 2C, C_3 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 132.92 (d, 4C, $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 13.2$ Hz, C_5 , C_6H_5), 132.34 (d, 2C, $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 2.6$ Hz, C_7 , C_6H_5), 129.64 (d, 4C, $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 12.0$ Hz, C_6 , C_6H_5), 129.18 (d, 2C, $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 64.9$ Hz, C_4 , C_6H_5), 118.78 (d, br, 2C, C_2 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 14.14 ppm (d, 1C, $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 41.2$ Hz, CH_3). MALDI-TOF (DCTB, método

reflector): m/z (%) = 1096 (100) $[G0-(py)_6 + AuPPh_2Me]^+$, 1224 (17) $[G0-(py)_6 + AuPPh_2Me + 2NO_3 + 2H^+]^+$, 1416 (55) $[G0-(py)_6 + Au_2PPh_2Me + 2NO_3]^+$.

Síntesis de $[G1-(pyAgL)_{12}](TfO)_{12}$ [$L = PPh_3$ (6), PPh_2Me (7)]

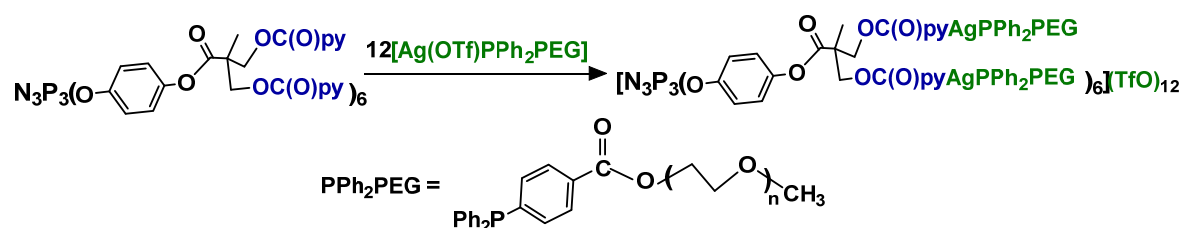


Compuesto 6. Anal. Calcd (%) for $C_{366}H_{294}Ag_{12}F_{36}N_{15}O_{78}P_{15}S_{12}$ (8978.06): C, 48.96; H, 3.30; N, 2.34; S, 4.29. Found: C, 48.84; H, 2.87; N, 3.59; S, 3.68. IR (ATR, cm^{-1}): 1740 (m) $\nu(CO)$; 1614 (w), 1563 (w), 1497 (w), 1479 (w), 1435 (m), 1423 (w, sh), $\nu(CC, CN, OC_5H_4N)$; 1285 (s), 1238 (vs), 1220 (vs), 1169 (s), 1159 (vs), 1096 (m) y 1023 (vs) [$\nu(P=N)$ y bandas del SO_3CF_3]; 1116 (s) $\nu(P-OC)$; 965 (m, br) $\delta(P-OC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 11.50 (d, br, $^1J(Ag,P) = 718.8$ Hz, 12P, PPh_3), 9.04 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 8.71 (d, *o-H*) y 7.77 (d, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 4.8$ Hz, 8H, C_5H_4N), 7.56 – 7.43 (m, 30H, C_6H_5), 7.00 (d) y 6.86 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 8.8$ Hz, 4H, OC_6H_4O), 4.70 (m, Sistema de espín AB no resuelto, 4H; $C(O)OCH_2$), 1.53 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$, APT): δ 171.00 (s, 1C, C_5 , $OC(O)$), 164.11 (s, 2C, C_9 , $OC(O)$), 150.79 (s, 4C, C_{12} , C_5H_4N), 147.24 (m, 1C, C_1 , OC_6H_4O), 147.08 (s, 1C, C_4 , OC_6H_4O), 136.28 (s, 2C, C_{10} , C_5H_4N), 133.45 (d, 12C, $^2J(C,P) = 17.0$ Hz, C_{14} , C_6H_5), 131.35 (s, 6C, C_{ipso} , C_{13} , C_6H_5), 131.05 (s, 12C, C_{16} , C_6H_5), 129.35 (d, 12C, $^3J(C,P) = 10.2$ Hz, C_{15} , C_6H_5), 122.68 (s, 2C, C_3 , OC_6H_4O), 122.49 (s, 4C, C_{11} , C_5H_4N), 121.63 (s, 2C, C_2 , OC_6H_4O), 66.30 (s, 2C, C_8 , OCH_2), 46.68 (s, 1C, C_6), 17.26 ppm (s, 1C, C_7 , CH_3). Señales del SO_3CF_3 no detectadas. $^{19}F\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ -77.73 ppm (s, SO_3CF_3). MALDI-TOF (DCTB, método reflector): m/z (%) = 2857 (100) $[G1-(py)_{12} + Ag]^+$, 3115 (96) $[G1-(py)_{12} + 2Ag + SO_3CF_3]^+$, 3372 (26) $[G1-(py)_{12} + 3Ag + 2SO_3CF_3]^+$.

Compuesto 7. Anal. Calcd (%) for $C_{306}H_{270}Ag_{12}F_{36}N_{15}O_{78}P_{15}S_{12}$ (8233.23 g/mol): C, 44.64; H, 3.31; N, 2.55; S, 4.67. IR (ATR, cm^{-1}): 1738 (m) $\nu(CO)$; 1614 (w), 1562 (w), 1497 (m), 1483 (w, sh), 1468 (w), 1436 (w), 1420 (w) $\nu(CC, CN, OC_5H_4N)$; 1273 (s), 1236(s), 1221 (s), 1162 (s, br), 1155 (s, br), 1100 (m) y 1024 (vs) [$\nu(P=N)$ y bandas del SO_3CF_3]; 1114 (s), 1100(s) $\nu(P-OC)$; 955 (m) $\delta(P-OC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 9.04 (s, 3P, anillo N_3P_3), -6.91 ppm (d, br, $^1J(Ag,P) = 636.6$ Hz, 12P, PPh_2Me). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 8.71 (d, *o-H*) y 7.76 (d, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 6.0$ Hz, 8H, C_5H_4N), 7.66 – 7.49 (m, 20H, C_6H_5), 6.99 (d) y 6.86 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H,H) = 9.2$ Hz, 4H, OC_6H_4O), 4.69 (m, Sistema de espín AB no resuelto, 4H, OCH_2), 2.02 (d, 6H, $^2J(H,P) = 5.6$ Hz, $P-CH_3$), 1.53 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$, APT): 170.99 (s, 1C, C_5 , $OC(O)$), 164.13 (s, 2C, C_9 , $OC(O)$), 150.74 (s, 4C, C_{12} , C_5H_4N), 147.07 (s, 2C, C_1 y C_4 , OC_6H_4O),

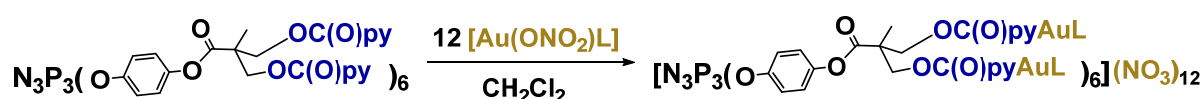
136.22 (s, 2C, C₁₀, C₅H₄N), 133.73 (d, 4C, ¹J(C,P) = 32.0 Hz, C_{ipso}, C₁₃ C₆H₅), 132.25 (d, 8C, ²J(C,P) = 16.4 Hz, C₁₄, C₆H₅), 130.60 (s, 4C, C₁₆, C₆H₅), 128.99 (d, 8C, ³J(C,P) = 10.0 Hz, C₁₅, C₆H₅), 122.67 (s, 2C, C₃, OC₆H₄O), 122.44 (s, 4C, C₁₁, C₅H₄N), 121.62 (s, 2C, C₂, OC₆H₄O), 66.28 (s, 2C, C₈, OCH₂), 46.67 (s, 1C, C₄^o), 17.25 (s, 1C, CH₃), 12.20 ppm (d, 2C, ¹J(C,P) = 18.4 Hz, P-CH₃). Señales del SO₃CF₃ no detectadas. ¹⁹F {¹H} RMN ((CD₃)₂SO): -77.72 ppm (s, SO₃CF₃).

Síntesis de [G1-(pyAgPPh₂PEG)₁₂](TfO)₁₂, PPh₂PEG = PPh₂C₆H₄C(O)O(CH₂CH₂O)_nCH₃



Compuesto 8. Anal. Calcd (%) for C₆₇₈H₈₉₄Ag₁₂F₃₆N₁₅O₂₄₆P₁₅S₁₂ (16018.07): C, 50.84; H, 5.63; N, 1.31; S, 2.40. Found: C, 49.99; H, 5.76; N, 1.75; S, 2.68. IR (ATR, cm⁻¹): 2871 (m, br) ν (C-H); 1739 (m, sh), 1721 (m) ν C(O); 1647 (w), 1612 (w), 1598 (w), 1562 (w), 1497 (w), 1468 (w), 1454 (w), 1437 (w), 1417 (w) ν(CC, CN, OC₅H₄N); 1267 (s), 1241 (m, sh), 1222 (m), 1159 (s, sh), 1094 (vs), 1028 (s) [ν(P=N), ν(PEG) y bandas del SO₃CF₃]; 951 (s) δ(P-OC). ³¹P {¹H} RMN ((CD₃)₂SO): δ 9.04 (s, 3P, anillo N₃P₃), 11.09 ppm (d, br, ¹J(Ag,P) = 669.5 Hz, 12P, PPh₂PEG). ¹H RMN ((CD₃)₂SO): δ 8.71 (d, ³J(H,H) = 5.6 Hz, 4H, *o*-H, C₅H₄N), 8.08 (dd, ³J(H,H) = 8.3 Hz, ⁵J(H,H) = 1.6 Hz, *H*_b, PPh₂C₆H₄CC(O)), 7.76 (d, ³J(H,H) = 5.6 Hz, 4H, *m*-H C₅H₄N), 7.58-7.45 (m, 24H; 20H de PPh₂; 4H, *H*_a, PPh₂C₆H₄CC(O)), 6.99 y 6.86 (Sistema de espín AA'BB', ³J(H,H) = 9.0 Hz, 4H, OC₆H₄O), 4.69 (m, sistema de espín AB no resuelto, 4H, OCH₂), 4.41 ("t", ³J(H,H) = 4.4 Hz, 4H, OCH₂, PEG), 3.74 ("t", ³J(H,H) = 4.4 Hz, 4H, OCH₂, PEG), 3.58-3.41 (m, 88H, OCH₂, PEG), 3.23 (s, 6H, OCH₃, PEG), 1.53 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F {¹H} RMN ((CD₃)₂SO): δ -77.72 (s, SO₃CF₃). MALDI-TOF (ditranol, método reflector): m/z (%) = 4102 (100) [G1-(py)₁₂ + 2Ag + PPh₂PEG + C(O)C₆H₄PPh₂]⁺.

Síntesis de [G1-(pyAuL)₁₂](NO₃)₁₂ [L = PPh₃ (9), PPh₂Me (10)]

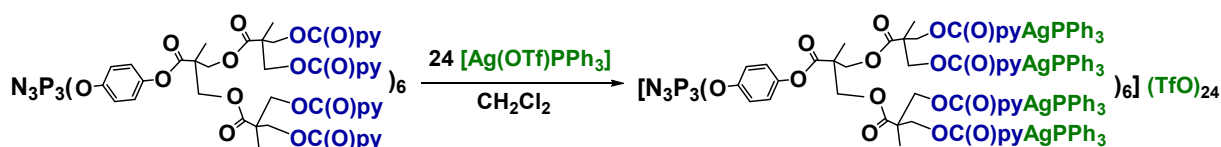


Compuesto 9. Anal. Calcd (%) for C₃₅₄H₂₉₄Au₁₂N₂₇O₇₈P₁₅ (9002.46 g/mol): C, 47.23; H, 3.29; N, 4.20. Found: C, 46.80; H, 3.45; N, 3.83. IR (ATR, cm⁻¹): 1735 (m) ν(CO); 1620 (w), 1561 (w), 1496 (m), 1481 (w), 1436 (m) ν(CC, CN, OC₅H₄N); 1358 (m, sh), 1327 (s, br), 951 (m) ν(NO₃⁻); 1230 (w), 1211

(w), 1160 (s) $\nu(\text{P}=\text{N})$; 1115 (m, sh), 1100 (vs) $\nu(\text{P}-\text{OC})$; 951 (m) $\delta(\text{P}-\text{OC})$. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 28.20 (s, 12P, PPh_3), 8.91 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 27.89 (s, 12P, PPh_3), 8.84 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.83 (br, *o-H*) y 7.89 (d, br, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.4$ Hz, 8H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.58 – 7.50 (m, 30H, C_6H_5), 6.93 (d) y 6.84 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.2$ Hz, 4H, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 4.77 y 4.71 (Sistema de espín AB, $^2\text{J}(\text{H},\text{H}) = 11.2$ Hz, 4H, OCH_2), 1.60 ppm (s, 3H, CH_3). ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.97 (d, *o-H*) y 8.08 (d, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.8$ Hz, 8H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.66 – 7.60 (m, 30H, C_6H_5), 7.06 (d) y 6.89 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.6$ Hz, 4H, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 4.75 (“t”, Sistema de espín AB, $^2\text{J}(\text{H},\text{H}) = 12.8$ Hz, 4H, OCH_2), 1.57 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , APT): δ 171.35 (s, 1C, C_5 , $\text{OC}(\text{O})$), 163.81 (s, 2C, C_9 , $\text{OC}(\text{O})$), 152.51 (s, 4C, C_{12} , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 147.60 (s, 2C, C_1 y C_4 , $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 139.50 (s, 2C, C_{10} , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 134.34 (d, 12C, $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 13.5$ Hz, C_{14} , C_6H_5), 132.57 (d, 6C, $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 2.5$ Hz, C_{16} , C_6H_5), 129.67 (d, 12C, $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 12.2$ Hz, C_{15} , C_6H_5), 127.55 (s, 6C, $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 65.5$ Hz, C_{ipso} , C_{13} , C_6H_5), 125.35 (s, 2C, C_3 , $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 122.88 (s, 4C, C_{11} , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.50 (br, 2C, C_2 , $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 67.07 (s, 2C, C_8 , OCH_2), 47.54 (s, 1C, C_6), 18.51 ppm (s, 1C, C_7 , CH_3). MALDI-TOF (ditranol, método lineal): m/z (%) = 2944 (33) $[\text{G1}-(\text{py})_{12}+\text{Au}]^+$, 3208 (80) $[\text{G1}-(\text{py})_{12}+\text{AuPPh}_3]^+$.

Compuesto **10**. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{294}\text{H}_{270}\text{Au}_{12}\text{N}_{27}\text{O}_{78}\text{P}_{15}$ (8257.63 g/mol): C, 42.76; H, 3.30; N, 4.58. Found: C, 41.36; H, 3.40; N, 4.31. IR (ATR, cm^{-1}): 1735 (m) $\nu(\text{CO})$; 1620 (w), 1562 (w), 1496 (m), 1436 (m), 1426(m) $\nu(\text{CC}, \text{CN}, \text{OC}_5\text{H}_4\text{N})$; 1355 (m, sh), 1338 (s), 1326 (s), 952 (m) $\nu(\text{NO}_3^-)$; 1231 (w), 1211 (w), 1161 (s) $\nu(\text{P}=\text{N})$; 1104 (s), $\nu(\text{P}-\text{OC})$; 952 (m) $\delta(\text{P}-\text{OC})$. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 13.07 (s, 12P, PPh_3), 9.37 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 14.10 (s, 12P, PPh_3), 8.86 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.98 (d, br, *o-H*) y 8.10 (d, br, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.8$ Hz, 8H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.68 – 7.50 (m, 20H, C_6H_5), 6.93 (d) y 6.70 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.6$ Hz, 4H, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 4.82 y 4.72 (Sistema de espín AB, $^2\text{J}(\text{H},\text{H}) = 11.6$ Hz, 4H, OCH_2), 2.27 (d, 6H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 11.1$ Hz, $\text{P}-\text{CH}_3$), 1.61 ppm (s, 3H, CH_3). ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.91 (d, *o-H*) y 8.04 (d, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.6$ Hz, 8H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.88 – 7.56 (m, 20H, C_6H_5), 7.05 (d) y 6.90 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.6$ Hz, 4H, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$), 4.75 (br, Sistema de espín AB no resuelto, 4H, OCH_2), 2.41 (d, 6H, $^2\text{J}(\text{H},\text{P}) = 11.2$ Hz, $\text{P}-\text{CH}_3$), 1.57 ppm (s, 3H, CH_3). MALDI-TOF (ditranol, método lineal) m/z (%) = 3146 (59) $[\text{G1}-(\text{py})_{12} + \text{Au} + \text{PPh}_2\text{Me}]^+$

Síntesis de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$

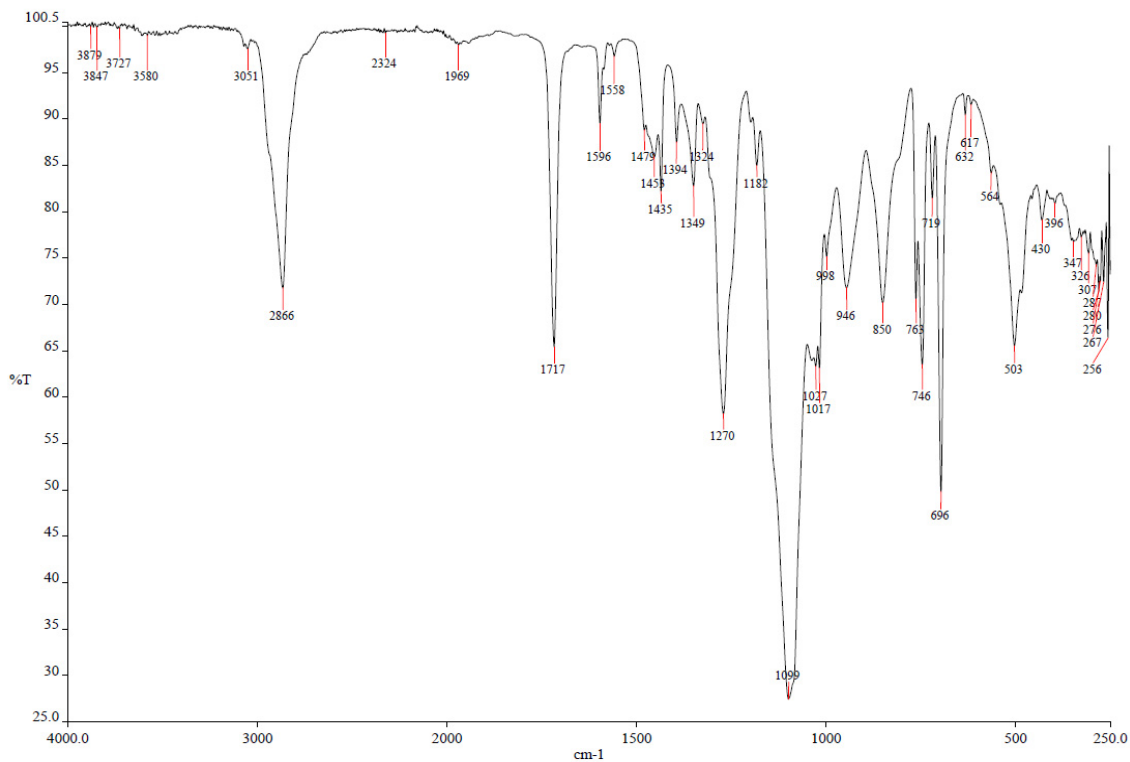


Compuesto 11. Anal. Calcd (%) for $C_{726}H_{606}Ag_{24}F_{72}N_{27}O_{162}P_{27}S_{24}$ (17863.26): C, 48.81; H, 3.42; N, 2.12; S, 4.31. Found: C, 45.82; H, 3.41; N, 2.05; S, 4.91. IR (ATR, cm^{-1}): 1736 (m) $\nu(CO)$; 1613 (w), 1586 (w), 1563 (w), 1498 (w), 1480 (w), 1435 (m), 1421 (w) $\nu(CC, CN, OC_5H_4N)$; 1285 (br, s), 1239 (s), 1220 (s), 1158 (s, br), 1097 (s) y 1023 (vs) [$\nu(P=N)$ y bandas del SO_3CF_3]; 1117 (s), 1097 (s) $\nu(P-OC)$; 971 (m, br) $\delta(P-OC)$. $^{31}P\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 11.60 (d, br, $^1J(Ag, P) = 682.9$ Hz, 12P, PPh_3), 8.42 ppm (s, 3P, anillo N_3P_3). 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 8.65 (d, br, *o-H*) y 7.67 (d, br, *m-H*) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H, H) = 4.4$ Hz, 16H, C_5H_4N), 7.56 – 7.42 (m, 60H, C_6H_5), 6.97 (d) y 6.89 (d) (Sistema de espín AA'BB', $^3J(H, H) = 8.4$ Hz, 4H, OC_6H_4O), 4.49 (m, Sistema de espín AB no resuelto, 8H; $C(O)OCH_2$), 4.36 (m, sistema de espín AB, 4H, $C(O)OCH_2$), 1.29 (s, 6H, CH_3), 1.24 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$, APT): 171.57 (s, 2C, C_9 , $OC(O)$), 170.64 (s, 1C, C_5 , $OC(O)$), 163.99 (s, 4C, C_{13} , $OC(O)$), 150.65 (s, 8C, C_{16} , C_5H_4N), 147.33 (s, 1C, C_1 , OC_6H_4O), 146.90 (s, 1C, C_4 , OC_6H_4O), 136.22 (s, 4C, C_{14} , C_5H_4N), 133.45 (d, 24C, $^2J(C, P) = 17.0$ Hz, C_{18} , C_6H_5), 131.35 (s, 12C, C_{ipso} , C_{17} , C_6H_5), 131.04 (s, 12C, C_{20} , C_6H_5), 129.34 (d, 24C, $^3J(C, P) = 10.2$ Hz, C_{19} , C_6H_5), 122.44 (s, 8C, C_{15} , C_5H_4N), 122.24 (s, 2C, C_3 , OC_6H_4O), 121.33 (s, 2C, C_2 , OC_4H_4O), 66.30 (s, 6C, C_8 y C_{12} , OCH_2), 46.41 (s, 1C, C_6), 46.27 (s, 2C, C_{10}), 17.27 (s, 2C, C_{11} , CH_3), 16.80 ppm (s, 1C, C_7 , CH_3). Señales del SO_3CF_3 no detectadas. $^{19}F\{^1H\}$ RMN ($(CD_3)_2SO$): δ -77.73 ppm (s, SO_3CF_3). MALDI-TOF (ditranol, método reflector): m/z (%) = 5005 (100) $[G2-(py)_{24} + Ag]^+$.

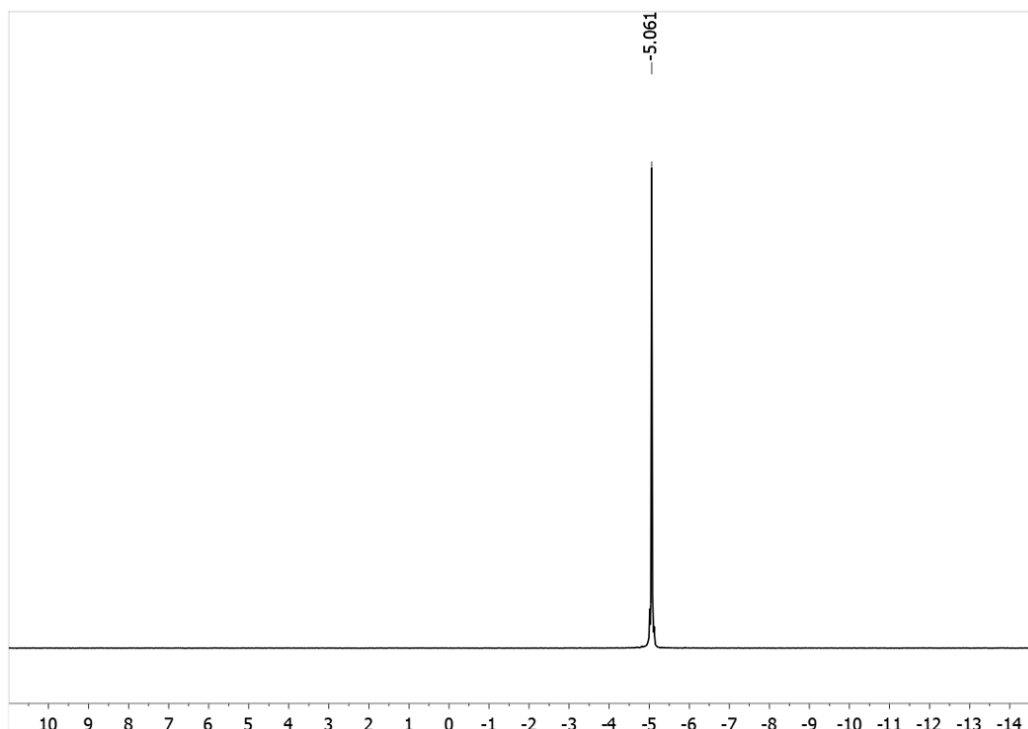
5.3 - ANEXO 3. ESPECTROS DE TODOS LOS COMPUESTOS

5.3.1. ESPECTROS DE PRODUCTOS DE PARTIDA CON METALES

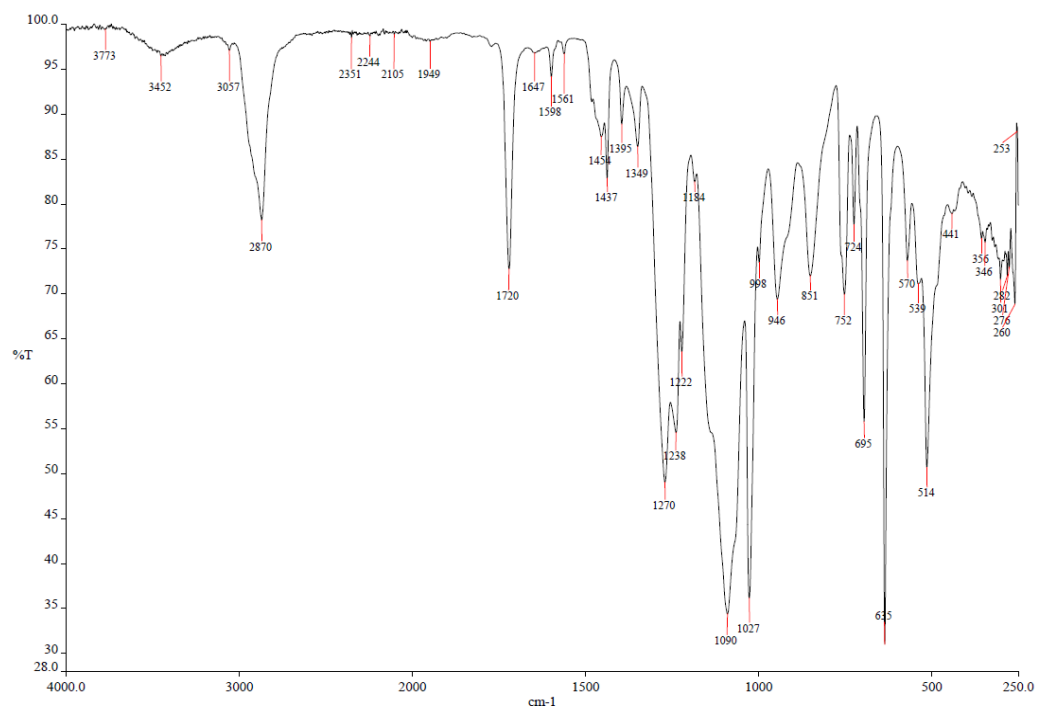
$CH_3(OCH_2CH_2)_nO(CO)C_6H_4\{PPh_2\}$, (PPh_2PEG)



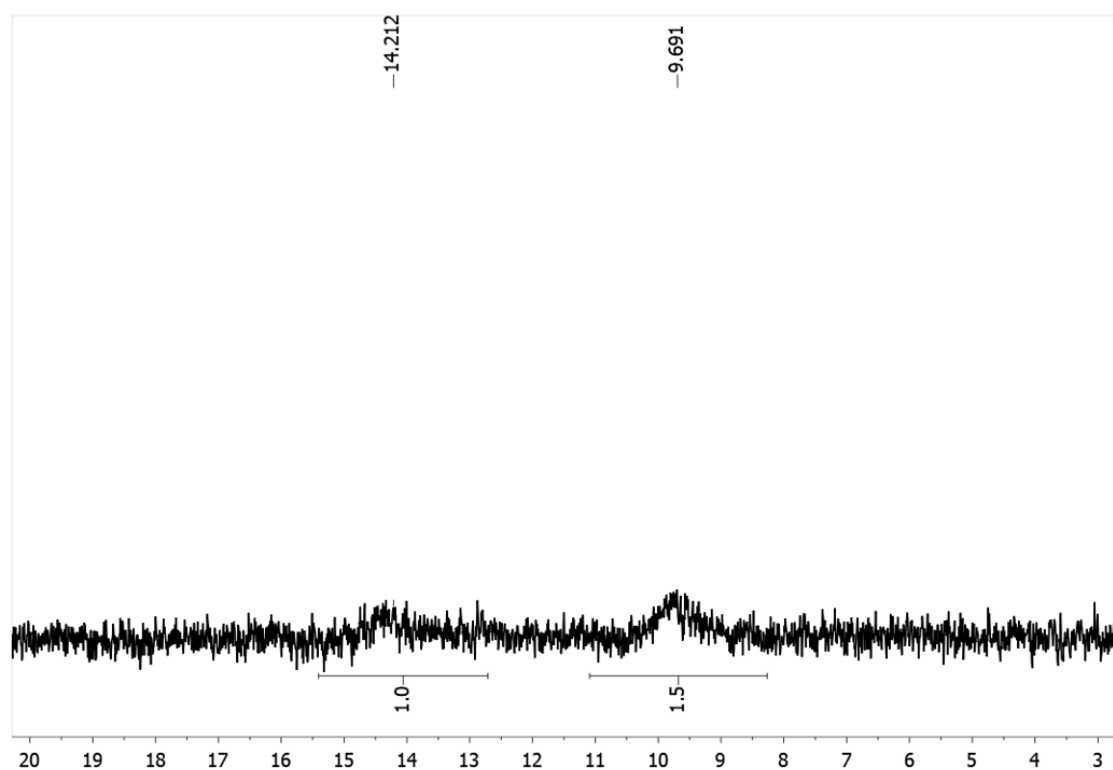
Espectro IR de PPh_2PEG



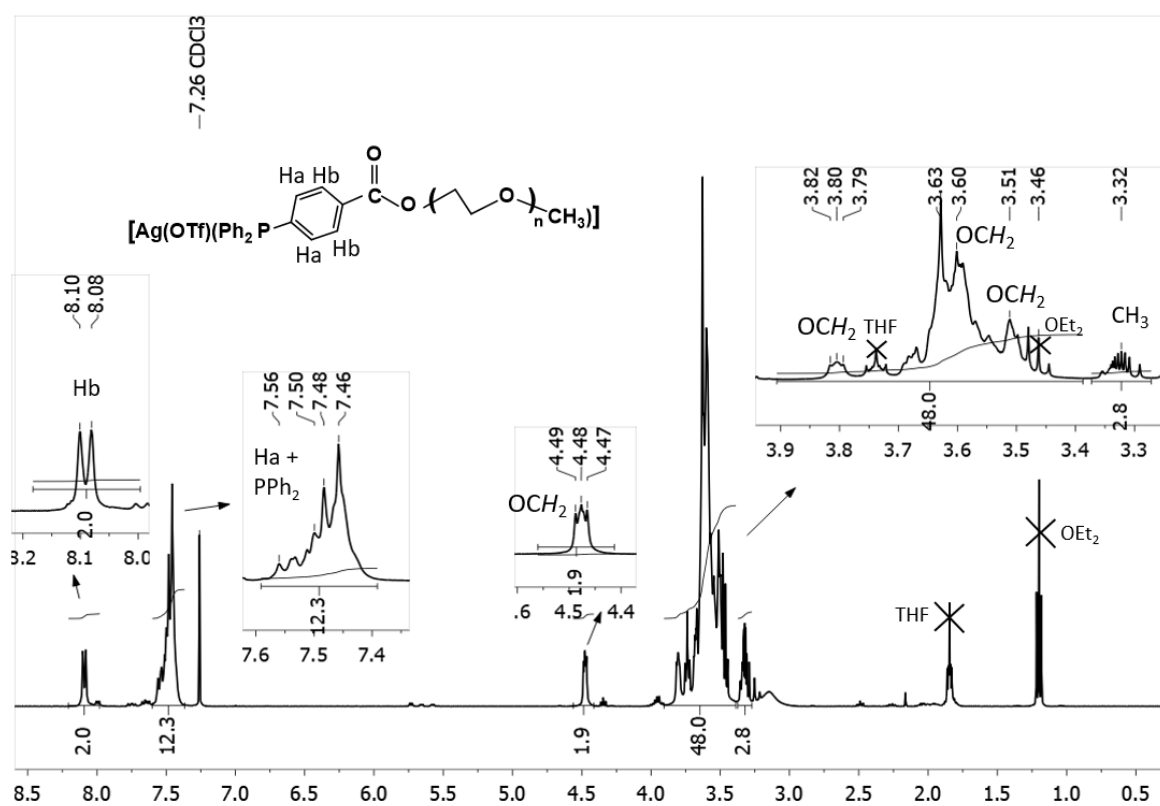
Espectro de $^{31}P\{^1H\}$ RMN de PPh_2PEG en $CDCl_3$

$$[Ag(OTf)(PPh_2PEG)]$$


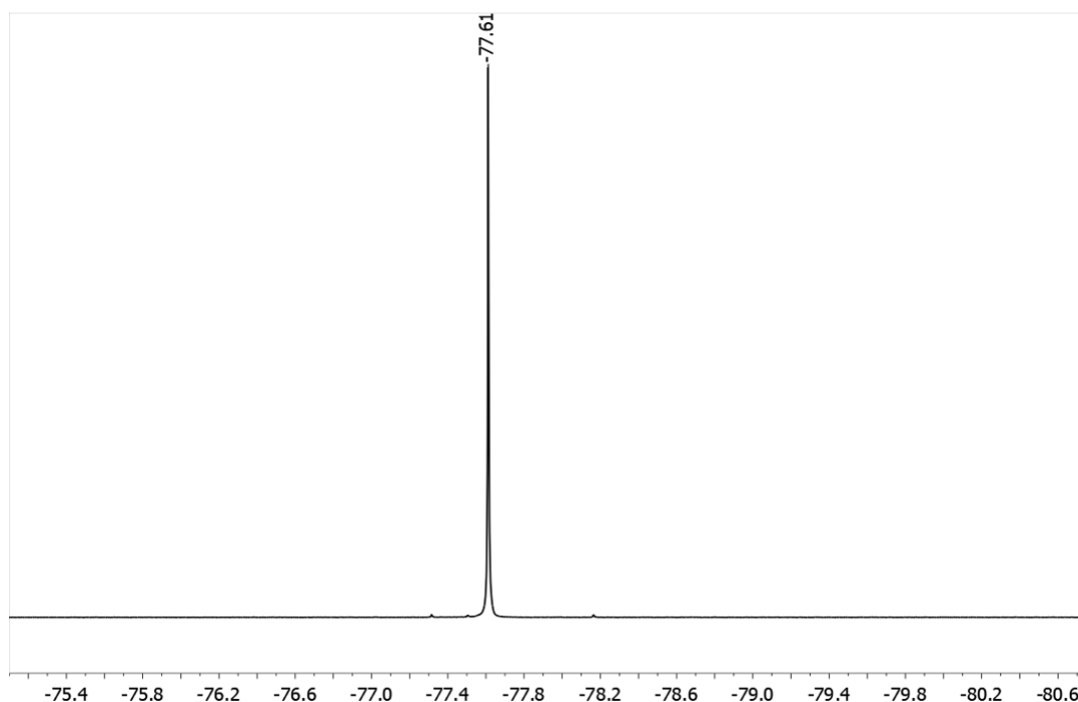
Espectro IR de [Ag(OTf)(PPh₂PEG)]



Espectro de $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[Ag(OTf)(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$



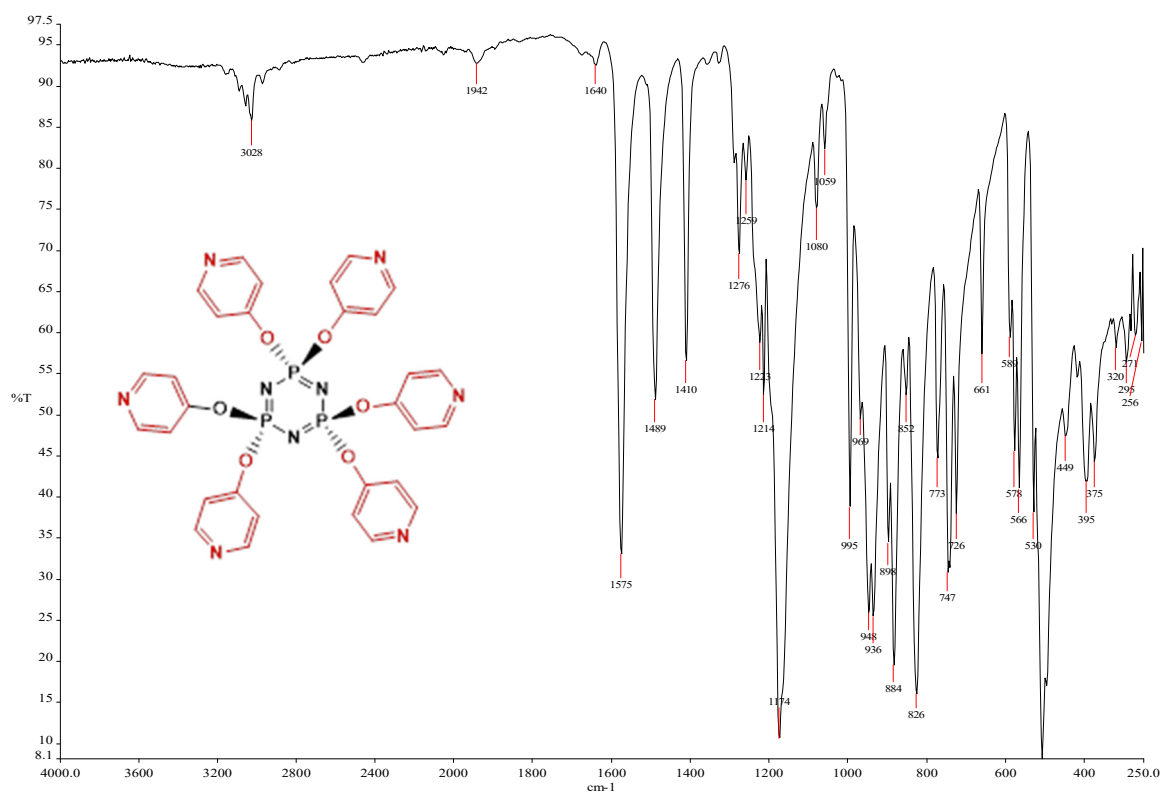
Espectro de 1H RMN de $[Ag(OTf)(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$



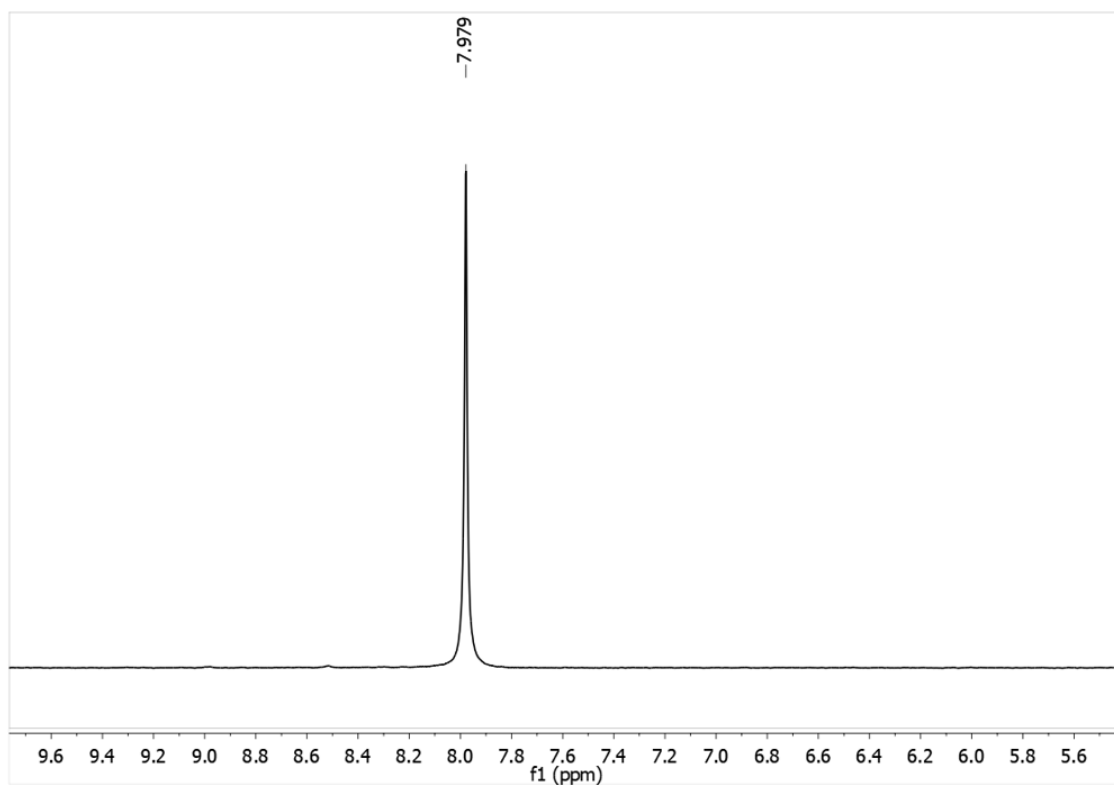
Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ en CDCl_3

5.3.2. ESPECTROS DE LOS FOSFAZENOS DE PARTIDA

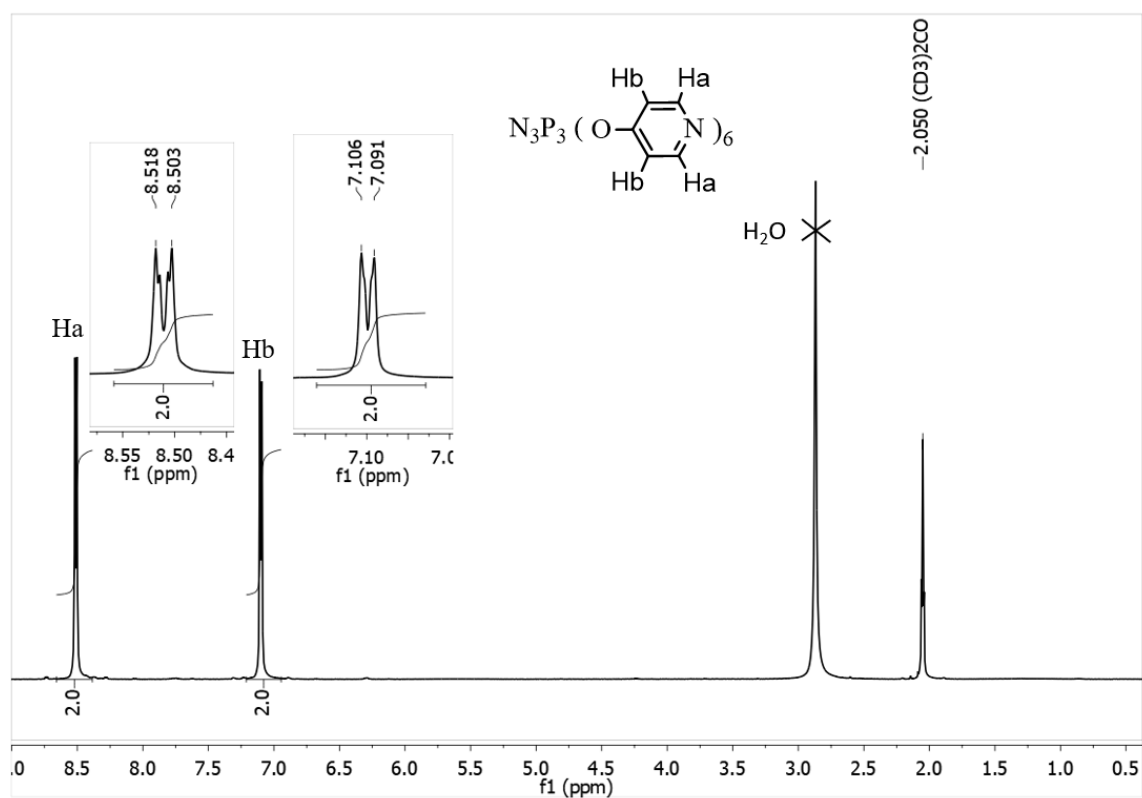
G0-(py)6



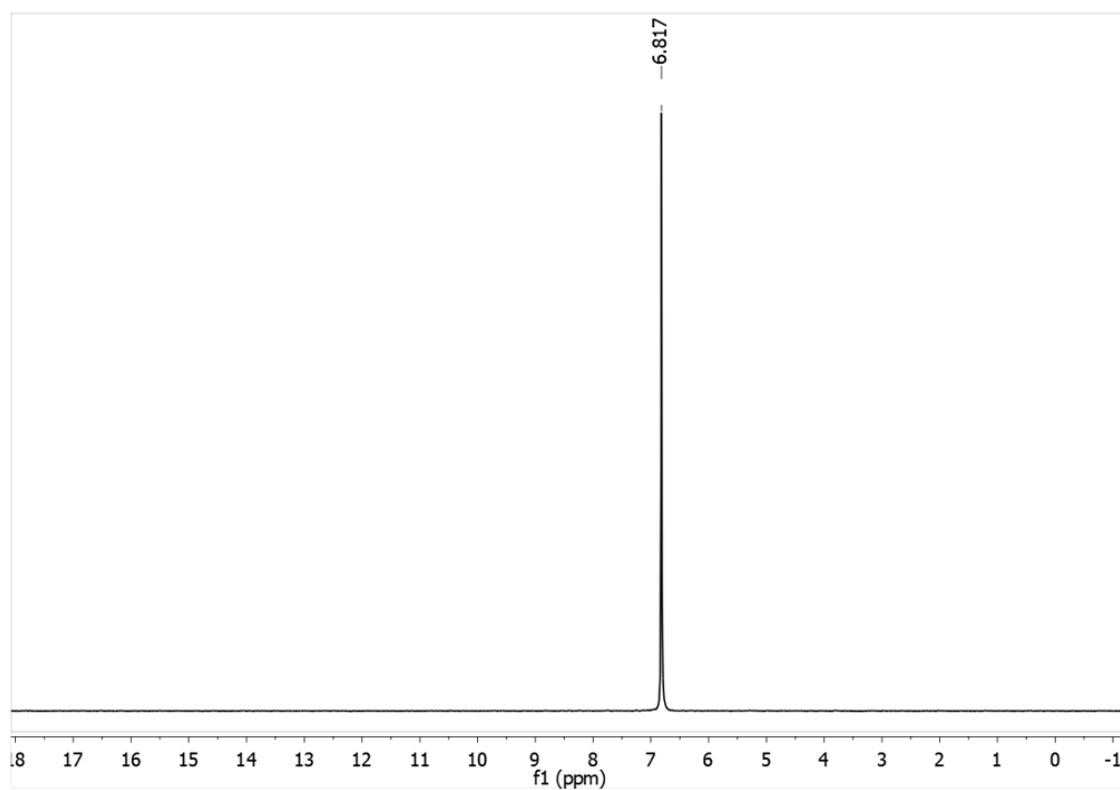
Espectro IR de *G0-(py)6*



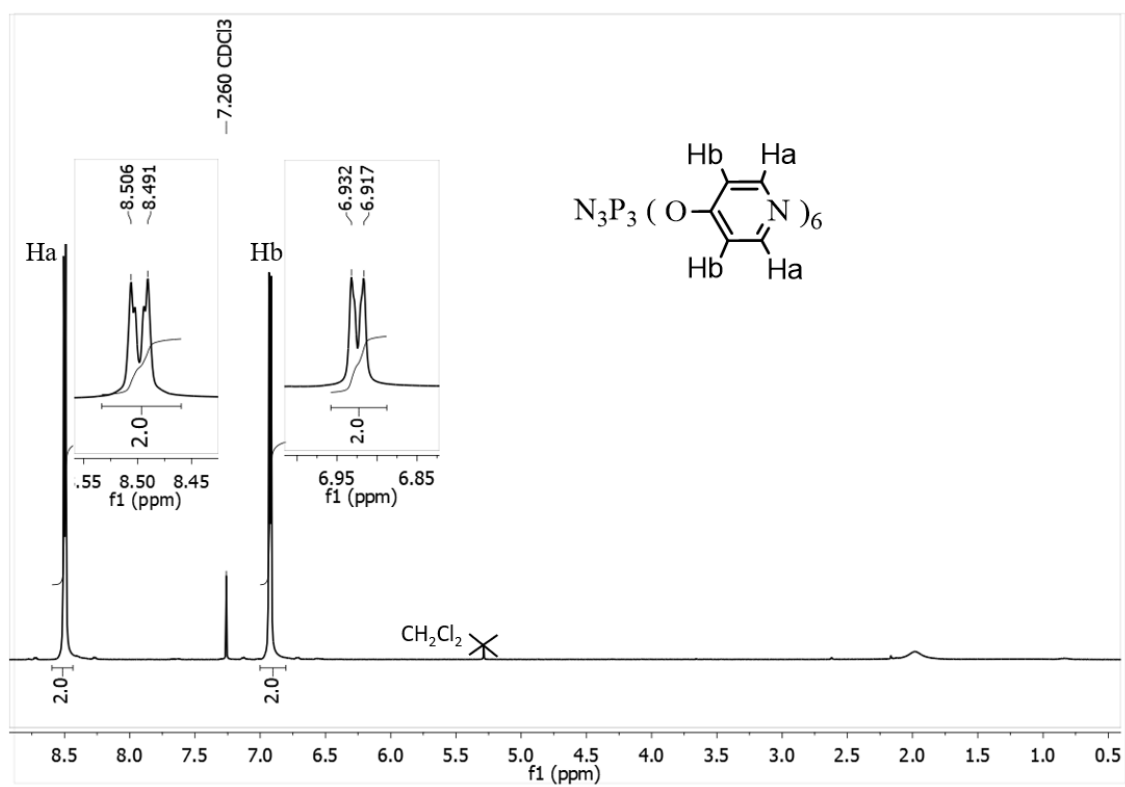
Espectro ³¹P{¹H} RMN de G0-(py)₆ en (CD₃)₂CO



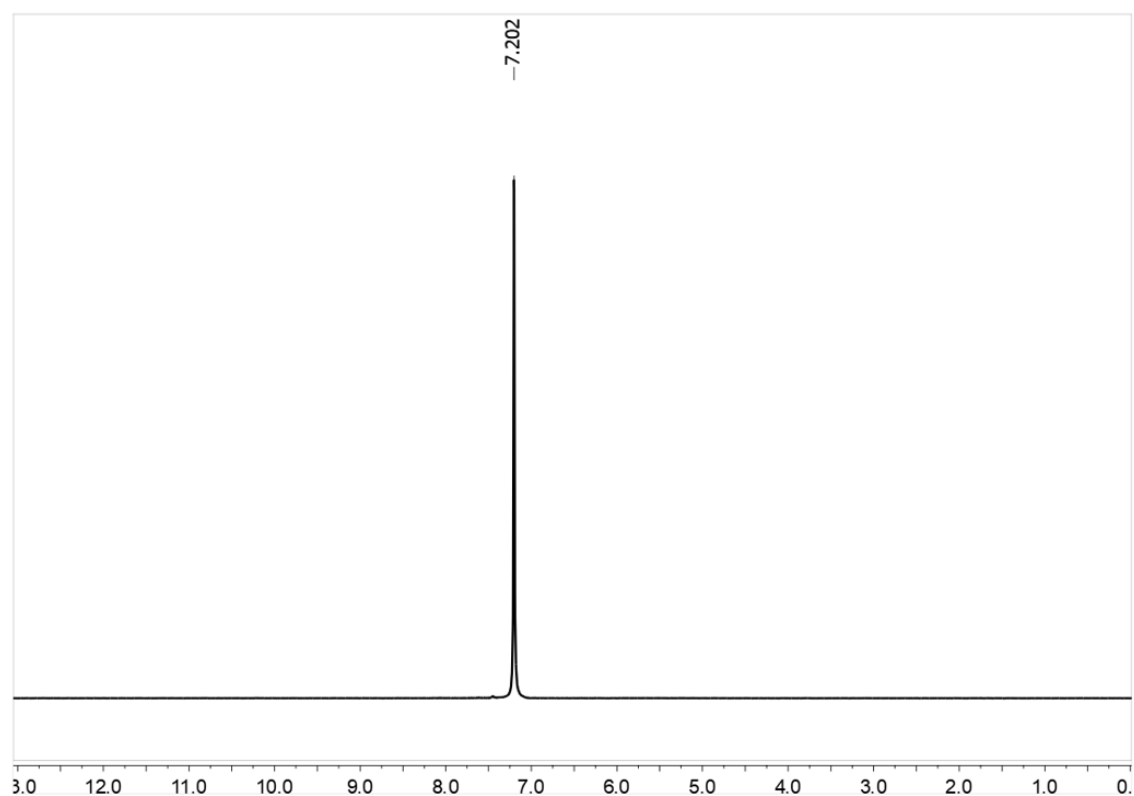
Espectro ¹H RMN de G0-(py)₆ en (CD₃)₂CO



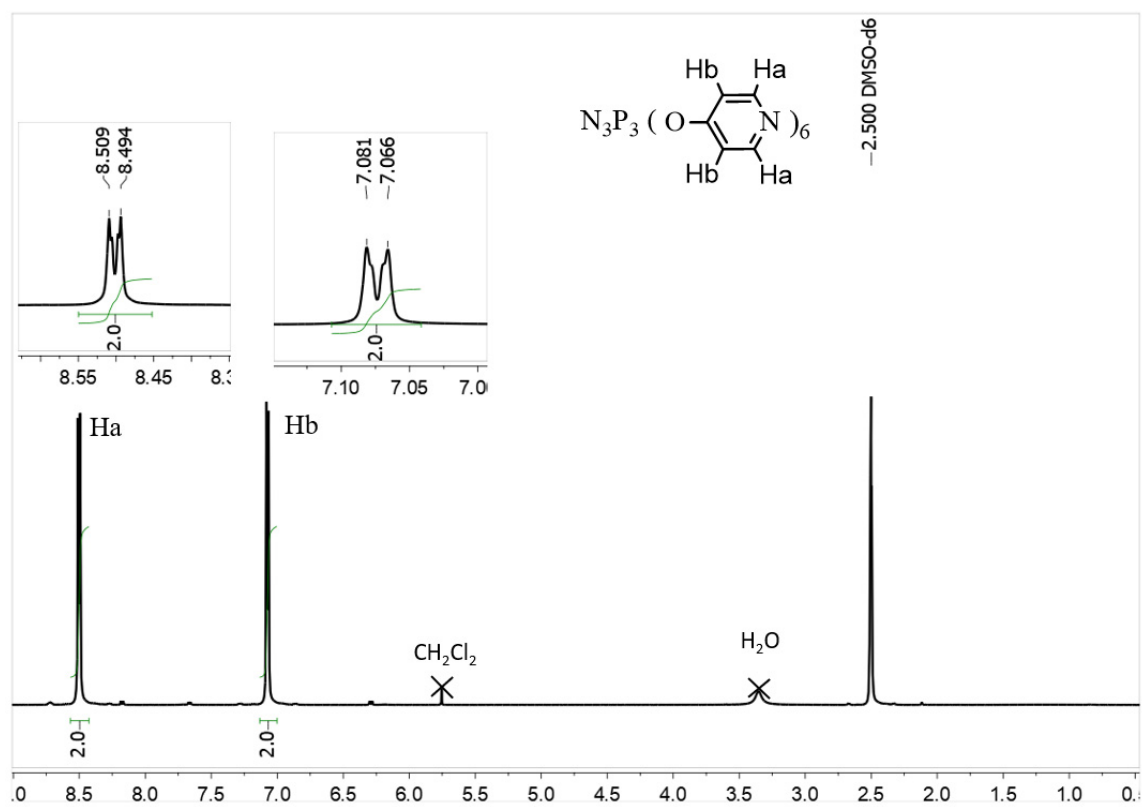
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de G0-(py)₆ en CDCl₃



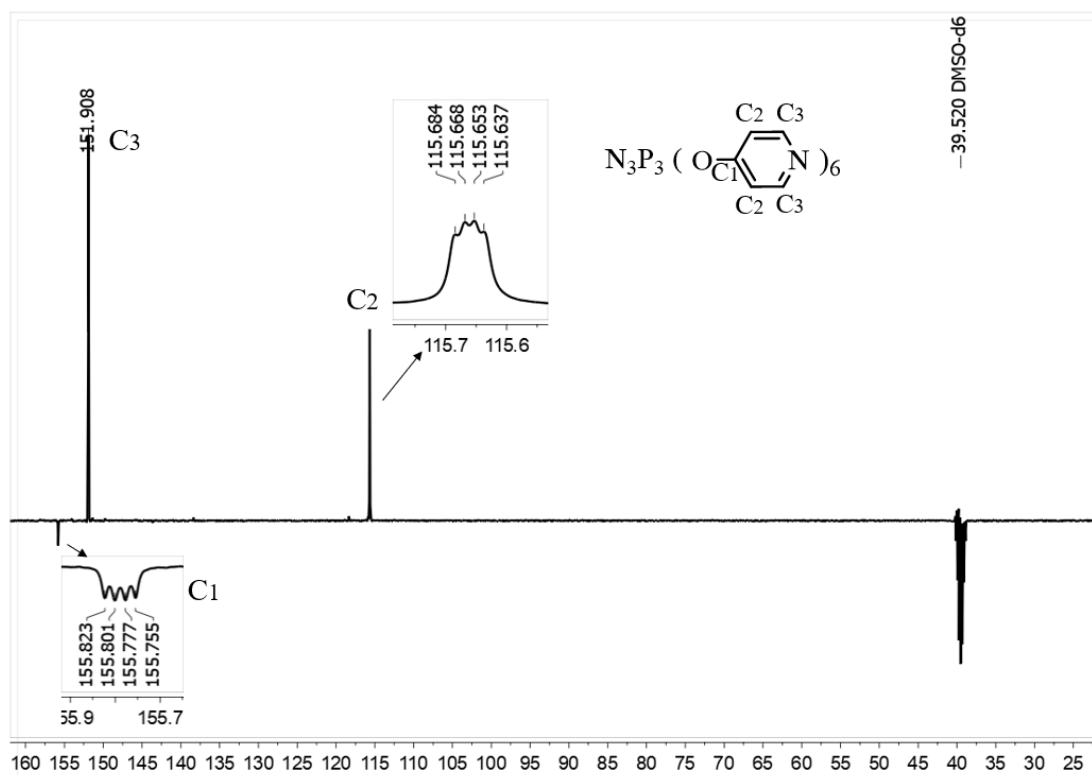
Espectro ^1H RMN de G0-(py)₆ en CDCl₃



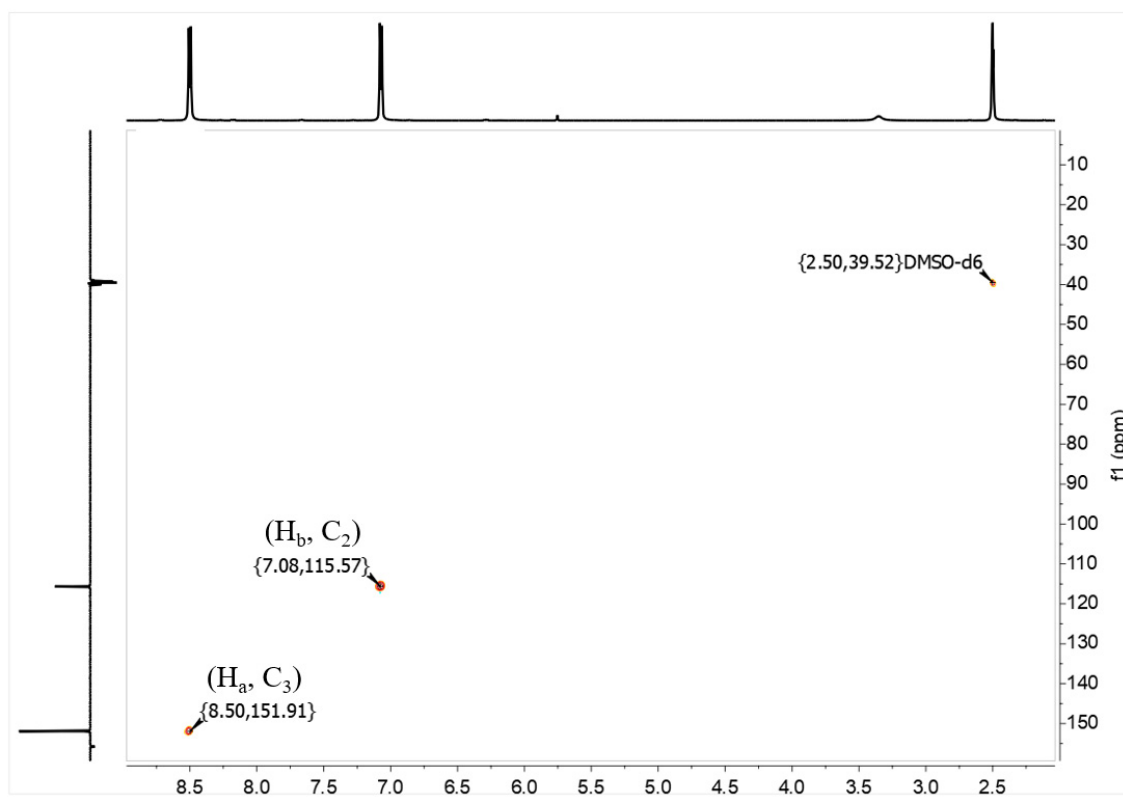
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de G0-(py)_6 en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



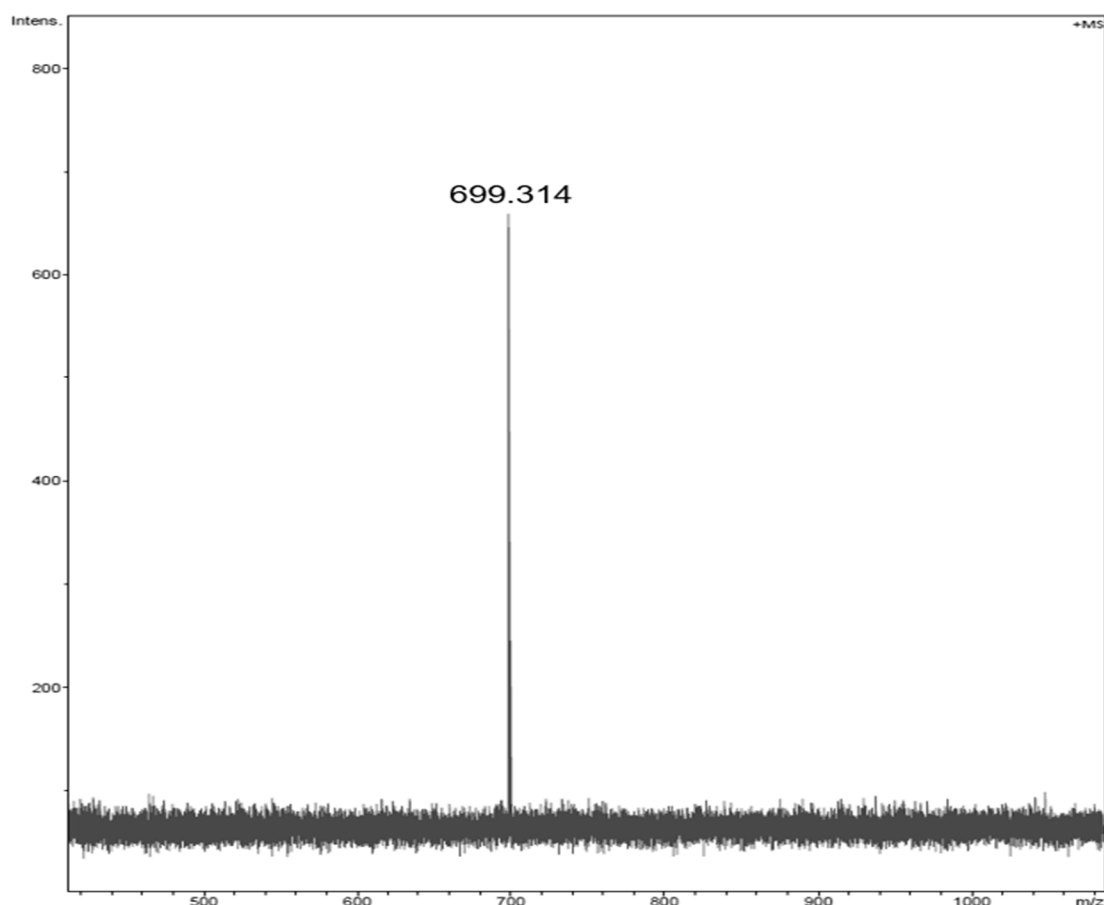
Espectro ^1H RMN de G0-(py)_6 en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



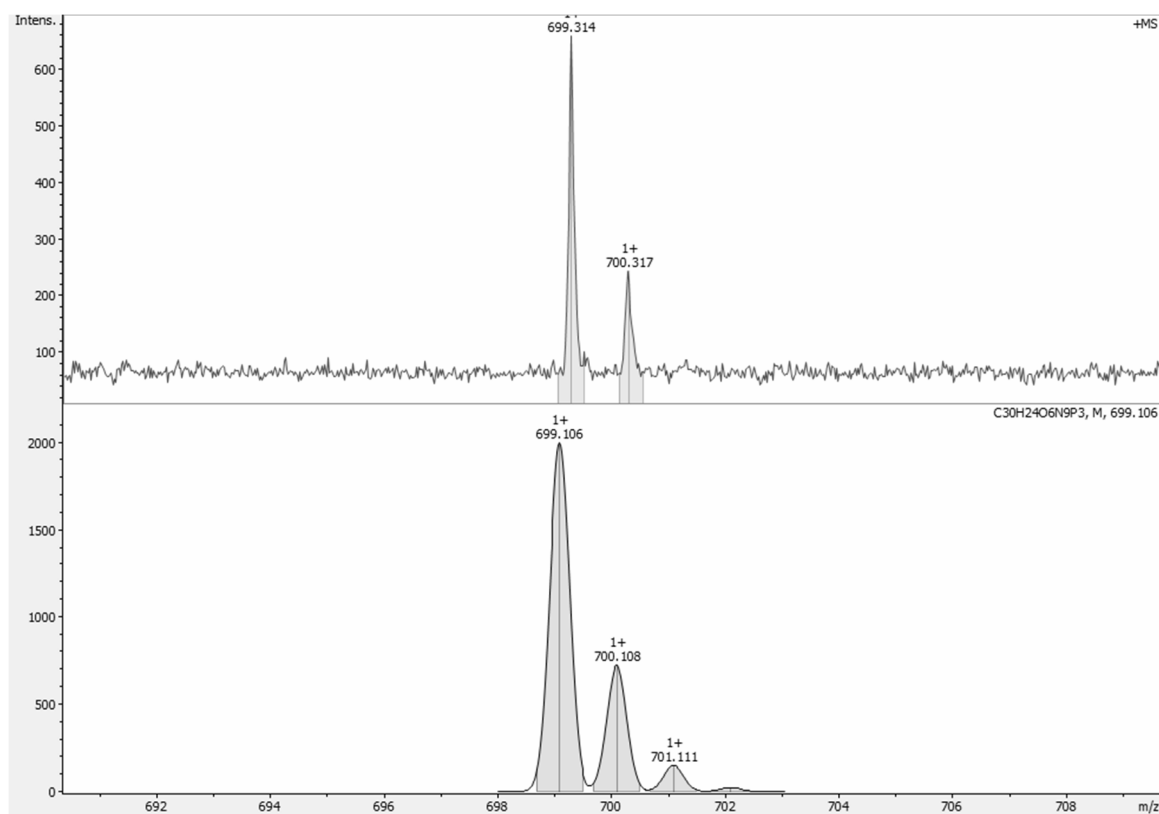
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $G0-(py)_6$ en $(CD_3)_2SO$



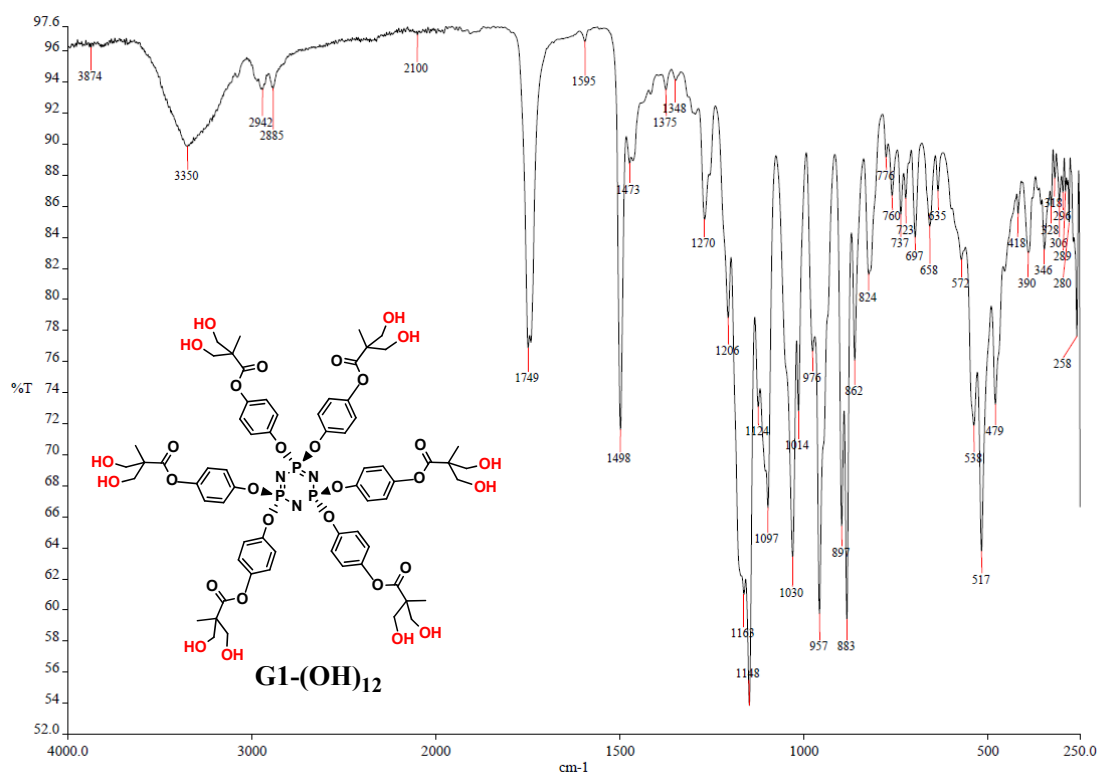
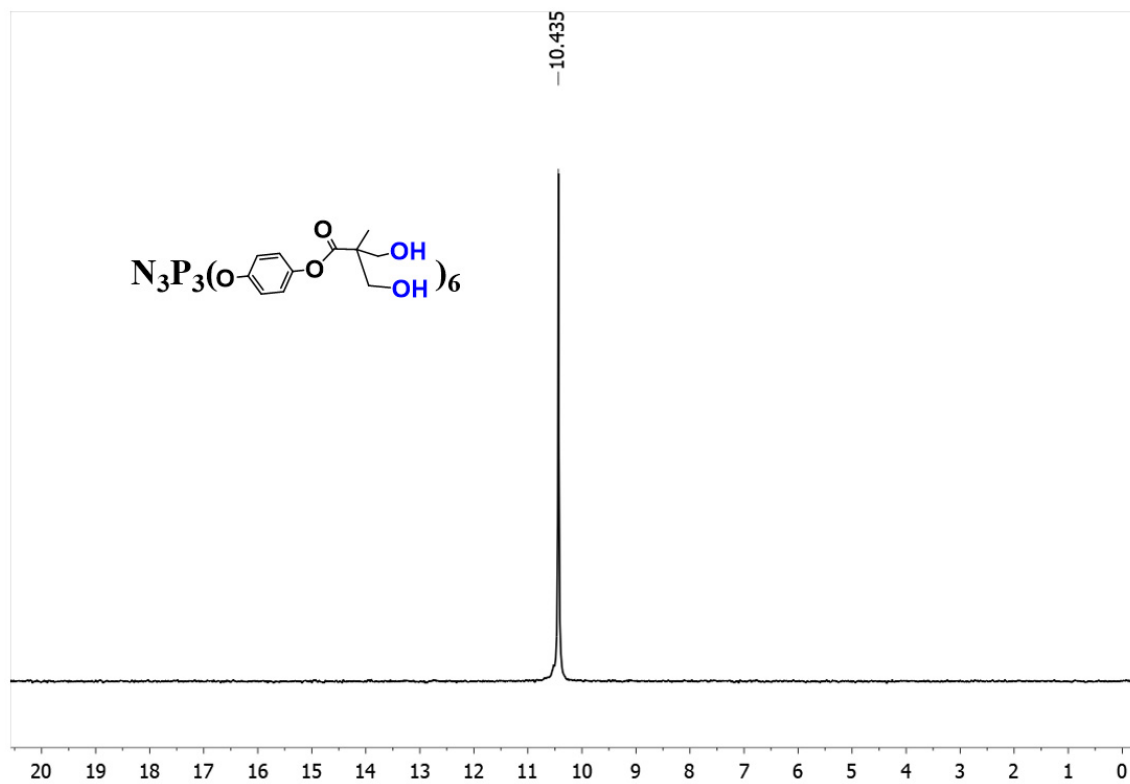
Espectro HSQC $^1H-^{13}C$ RMN de $G0-(py)_6$ en $(CD_3)_2SO$

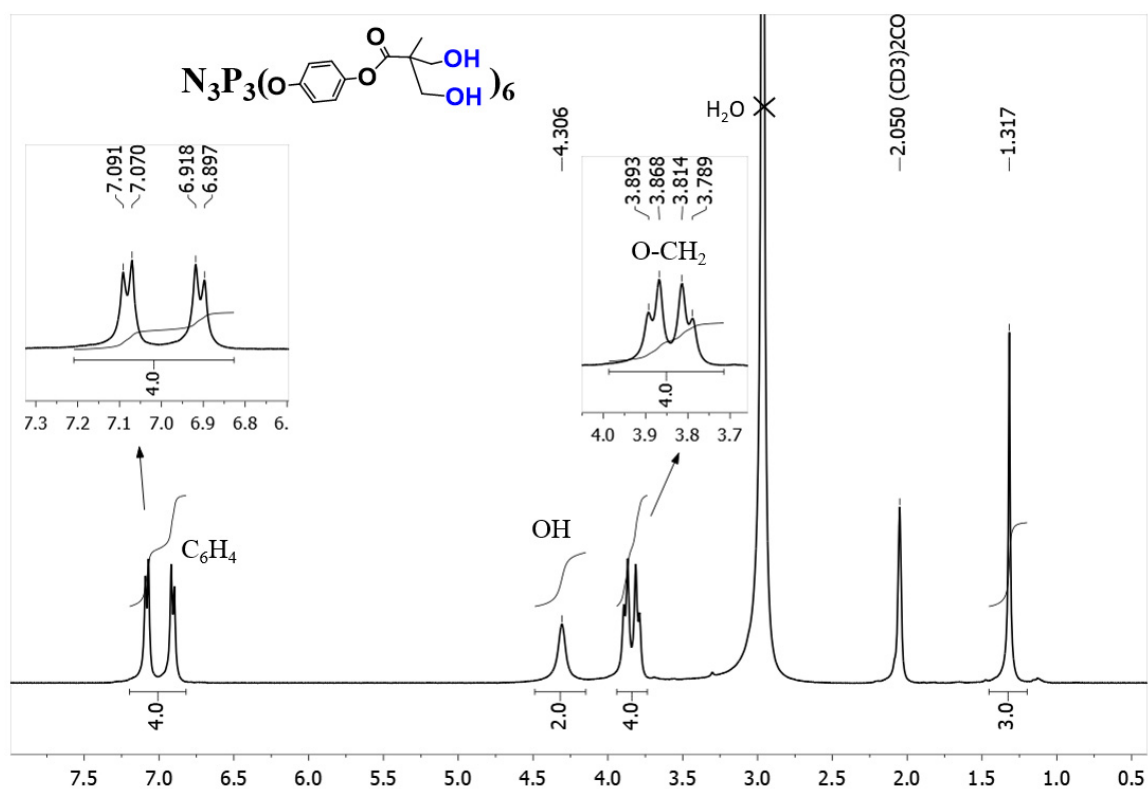


Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol, método lineal) de G0-(py)₆



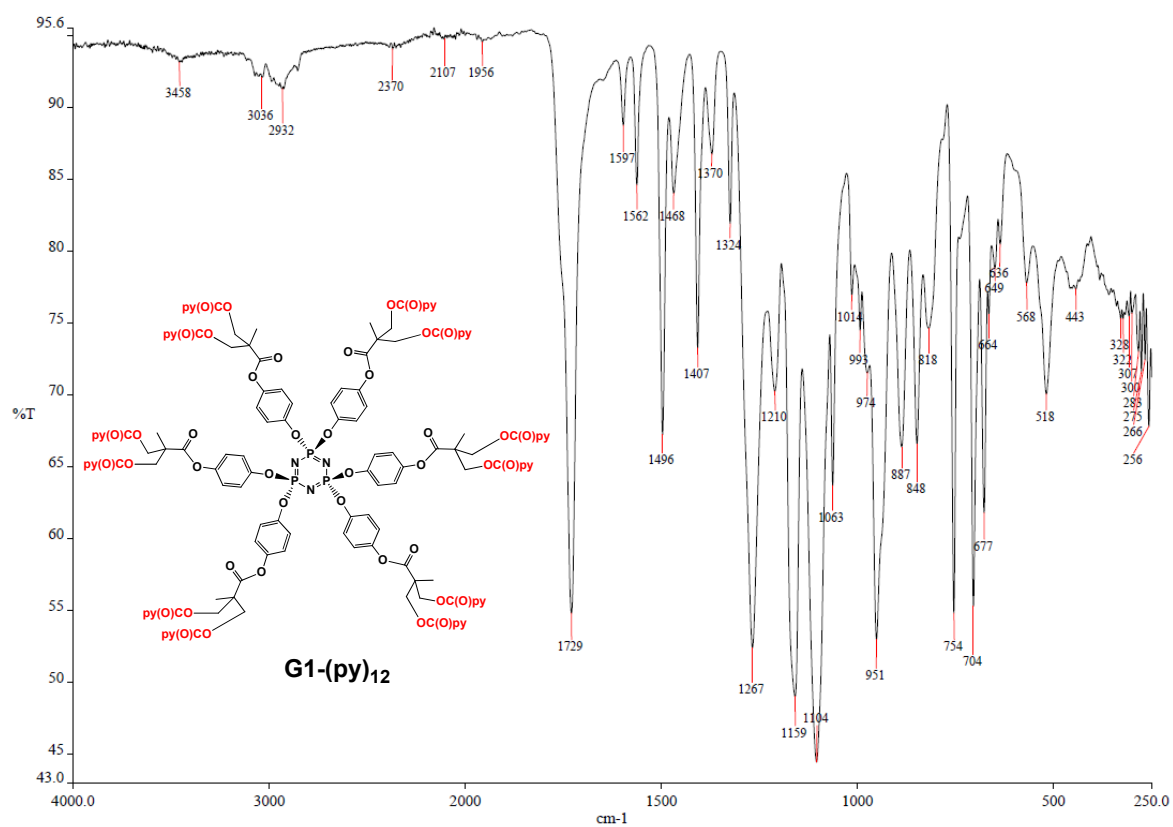
Distribución isotópica experimental y calculada para el ión $[G0-(py)_6]^+$ ($C_{30}H_{24}O_6N_9P_3$)

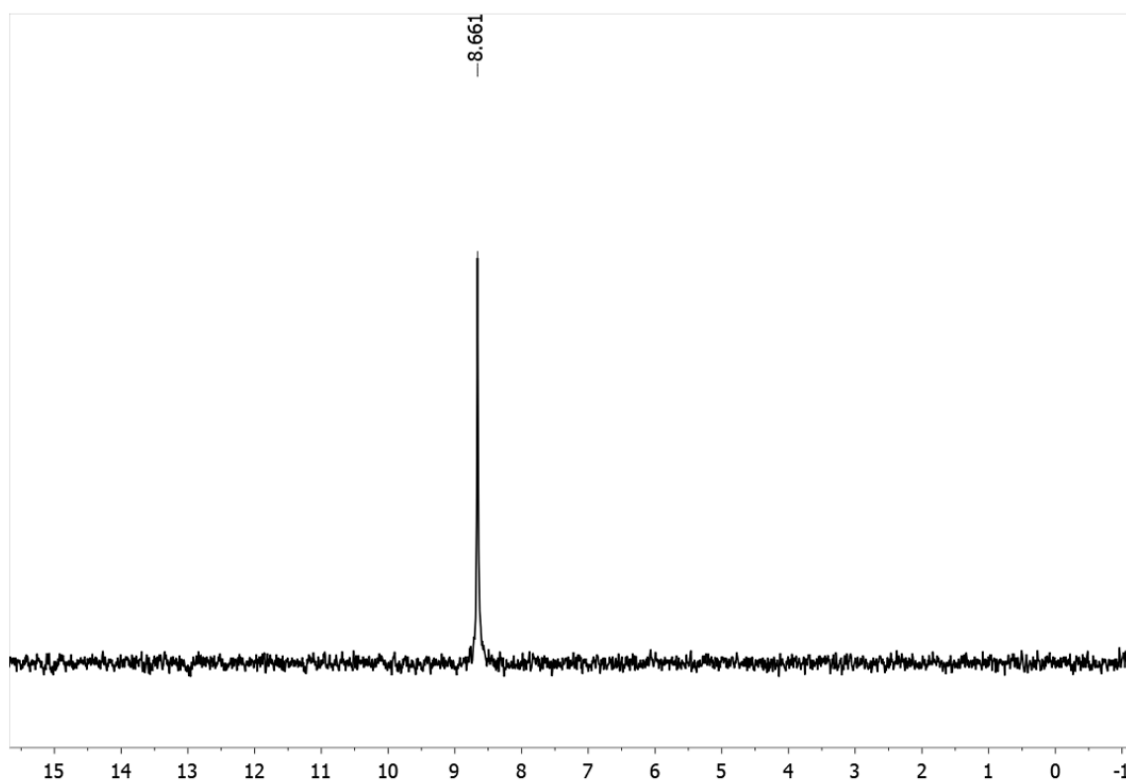
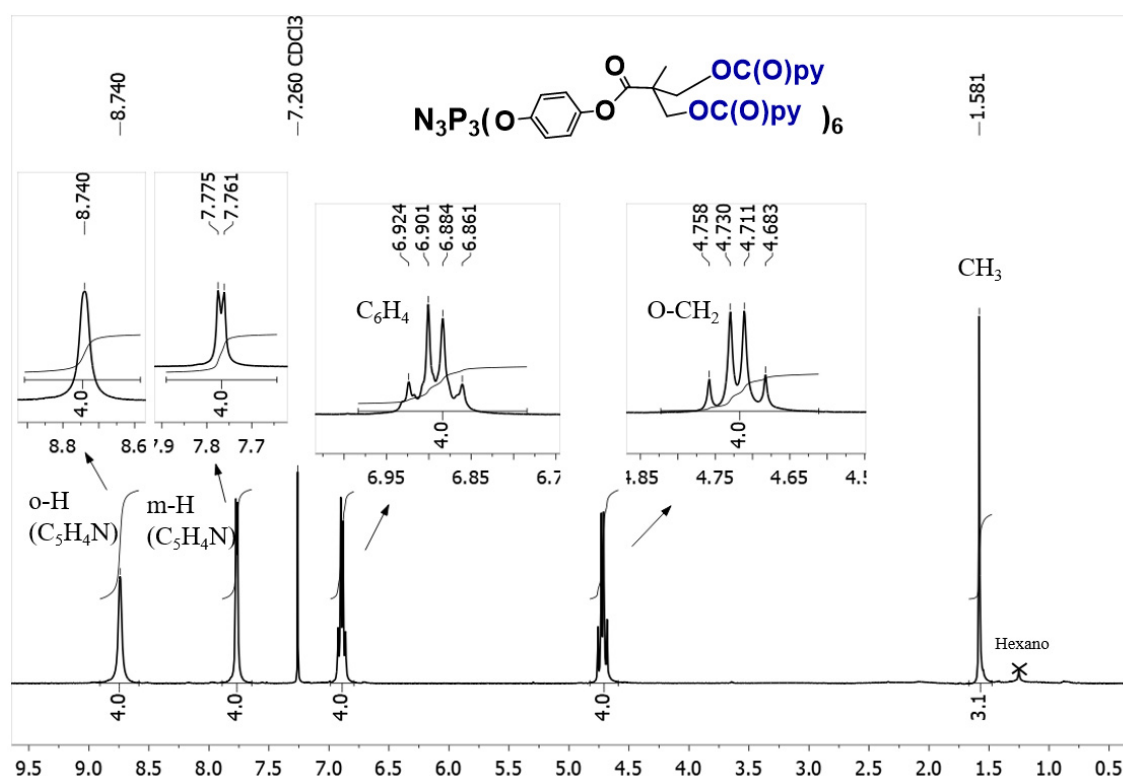
G1-(OH)₁₂*Espectro IR de G1-(OH)₁₂**Espectro ³¹P{¹H} RMN de G1-(OH)₁₂ en (CD₃)₂CO*

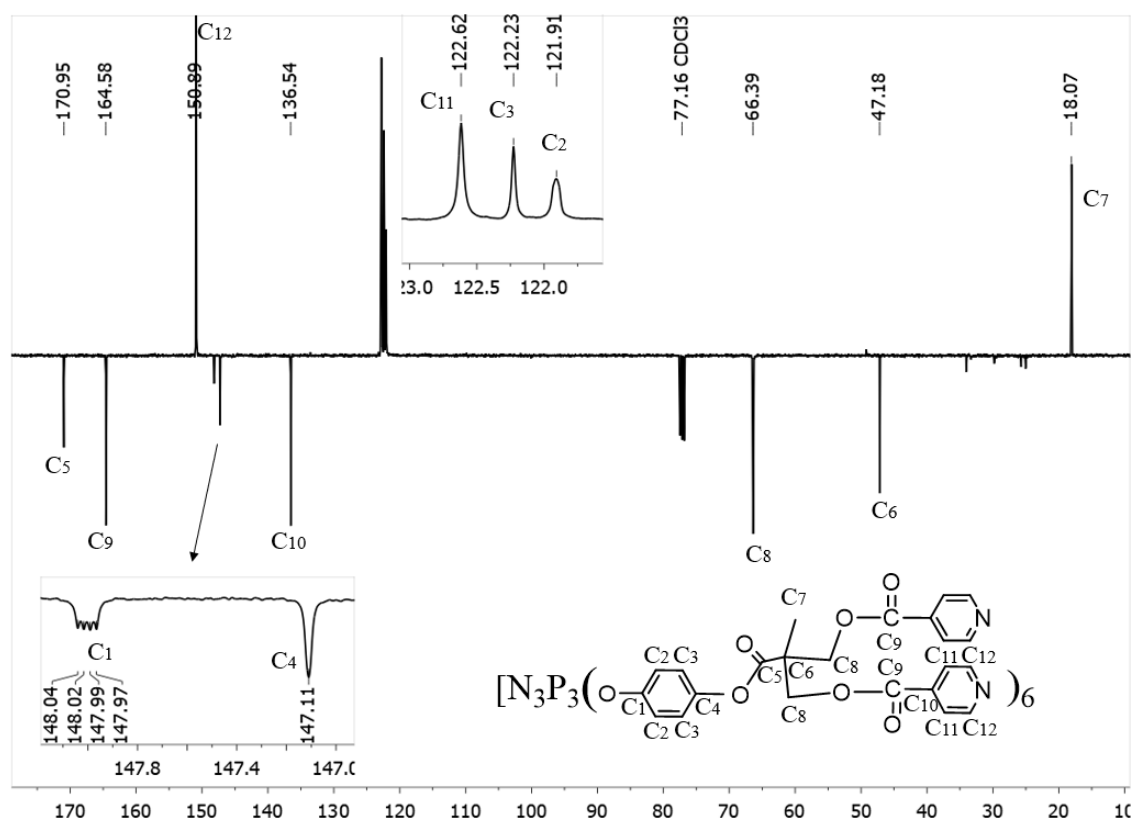


Espectro de ^1H RMN de $\text{G1}-(\text{OH})_{12}$ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

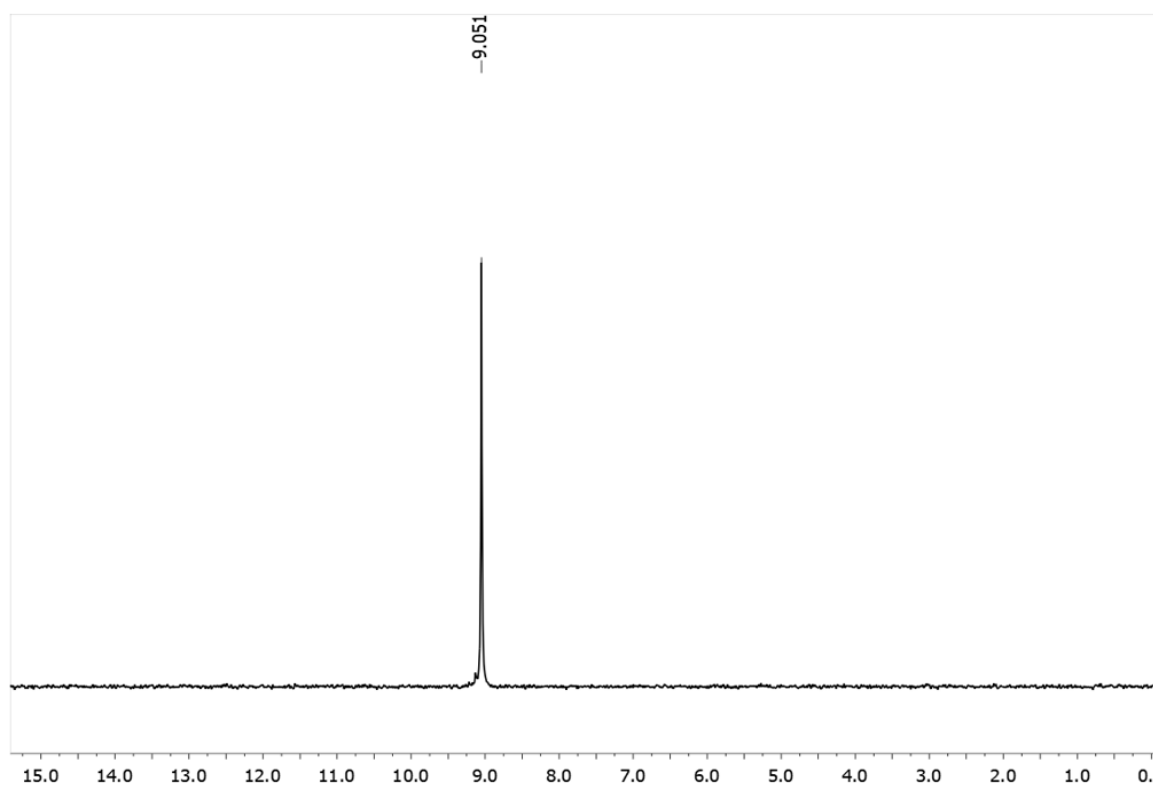
$\text{G1}-(\text{py})_{12}$



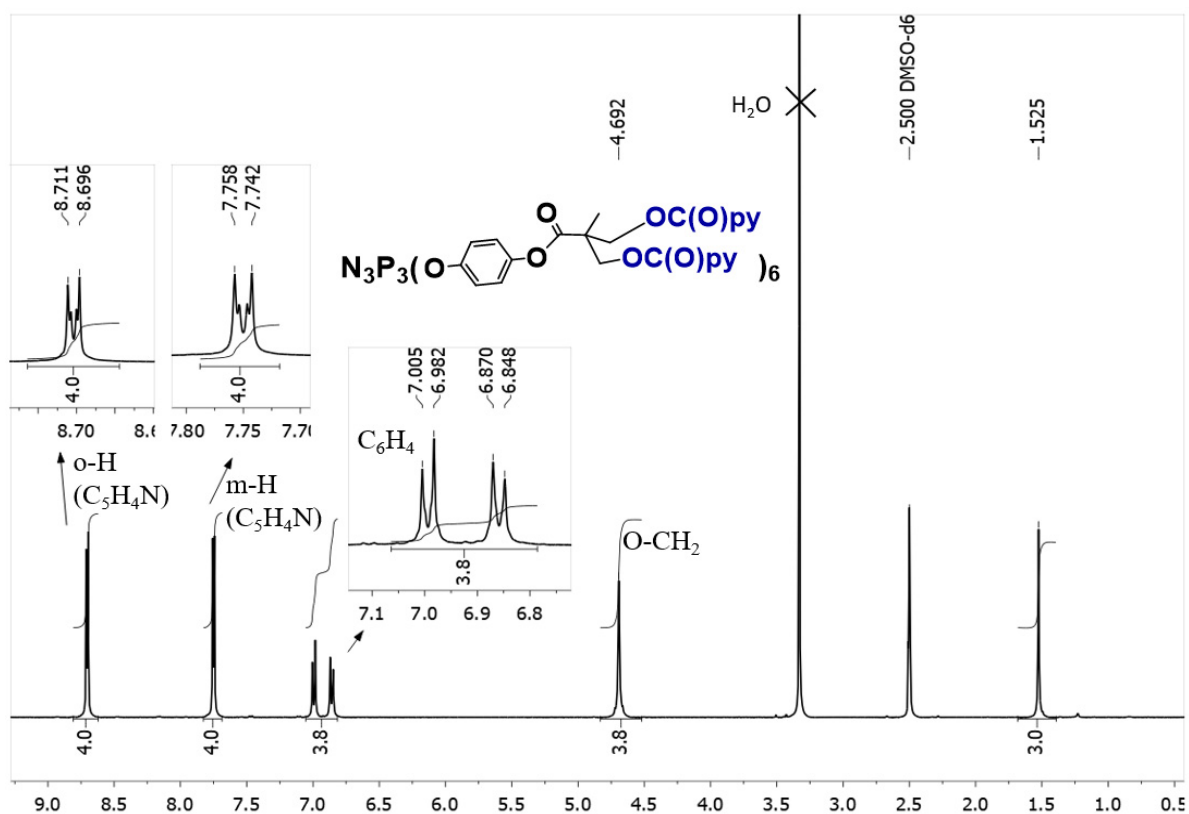
Espectro IR de G1-(py)₁₂Espectro ³¹P{¹H} RMN de G1-(py)₁₂ en CDCl₃Espectro ¹H RMN de G1-(py)₁₂ en CDCl₃



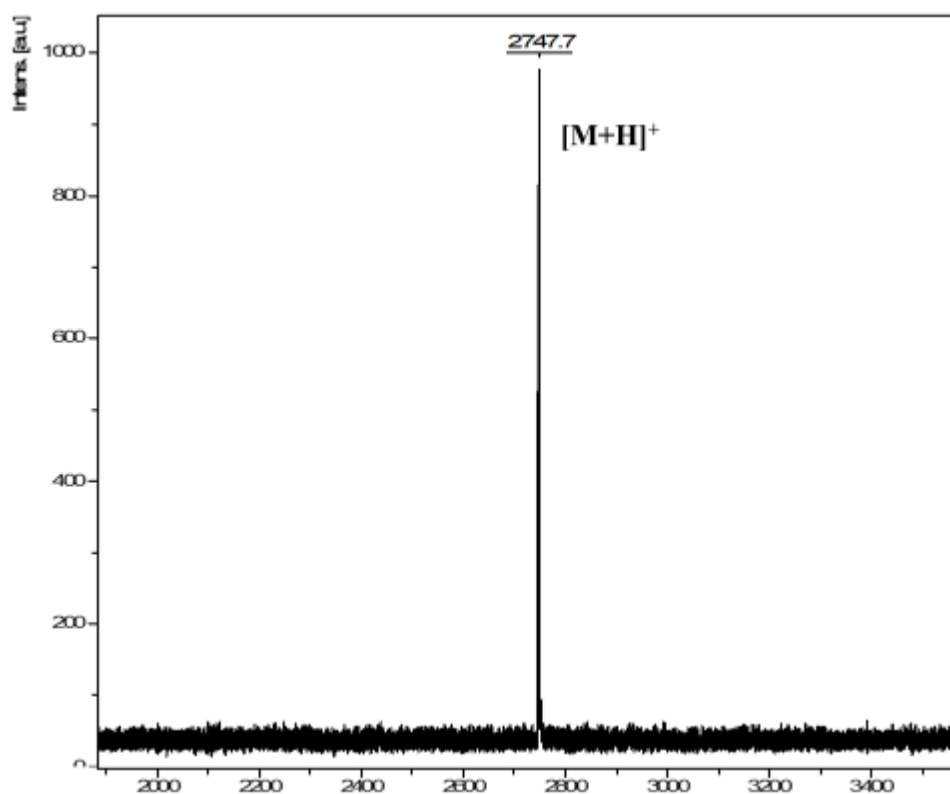
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $G1-(py)_{12}$ en $CDCl_3$



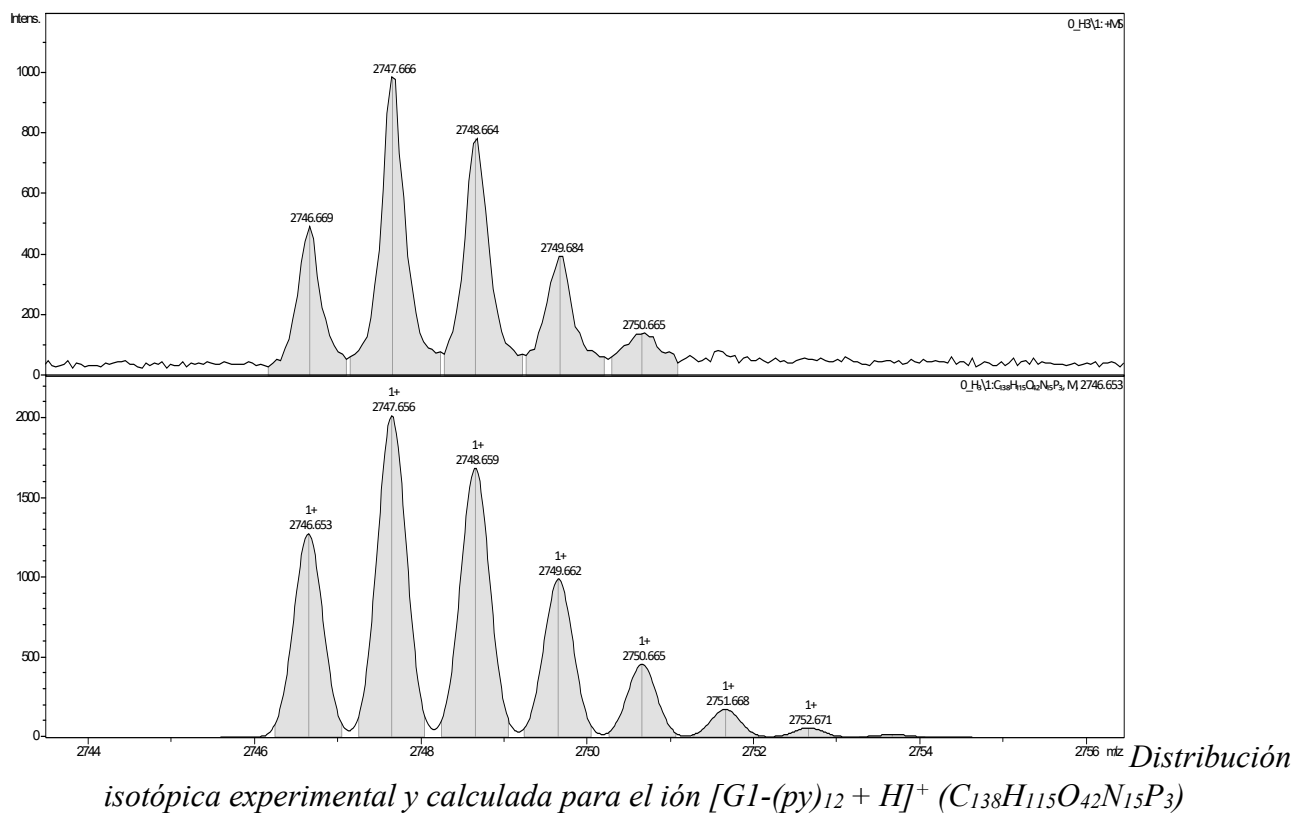
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $G1-(py)_{12}$ en $(CD_3)_2SO$



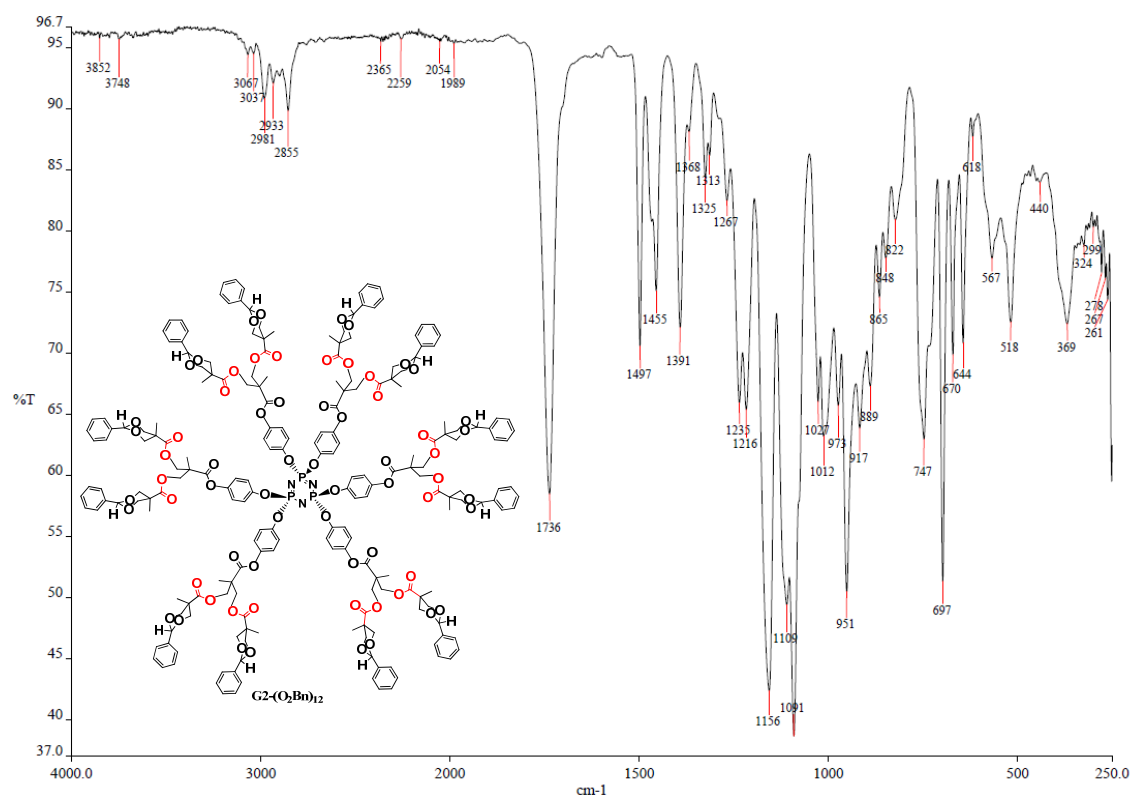
Espectro de ^1H RMN de $\text{G1}-(\text{py})_{12}$ en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

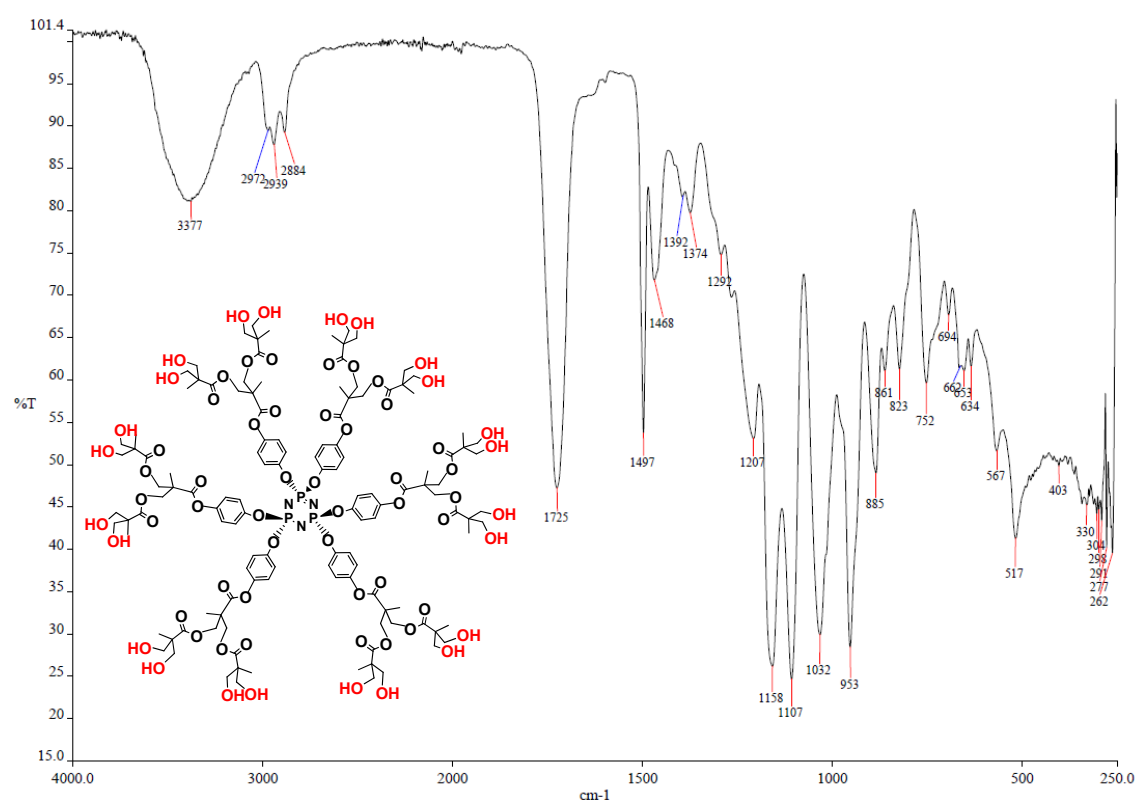
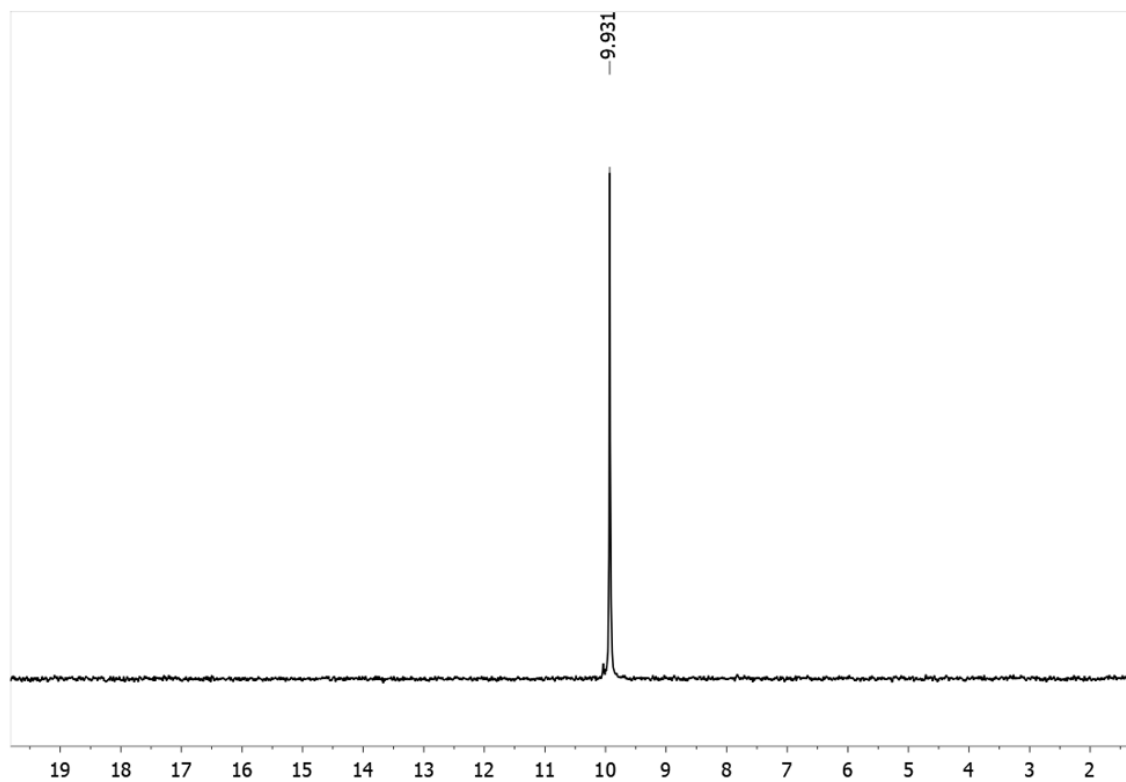


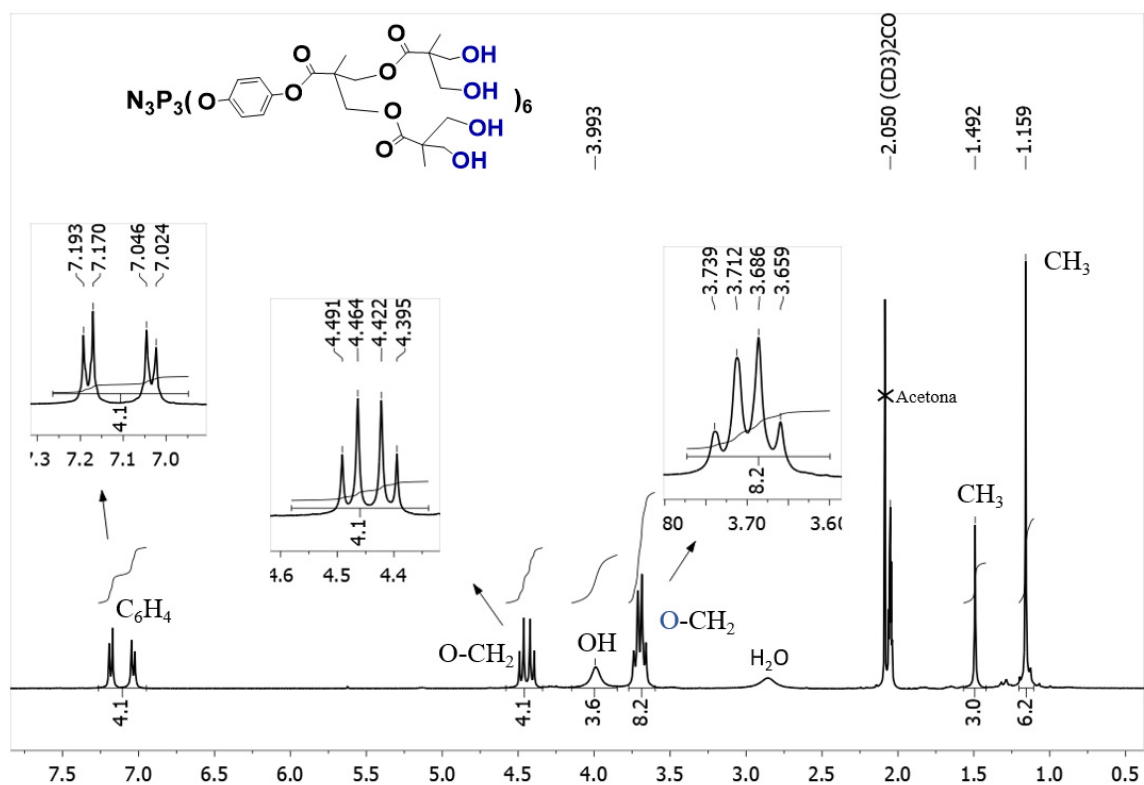
Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol) de $\text{G1}-(\text{py})_{12}$



G2-(O₂Bn)₁₂

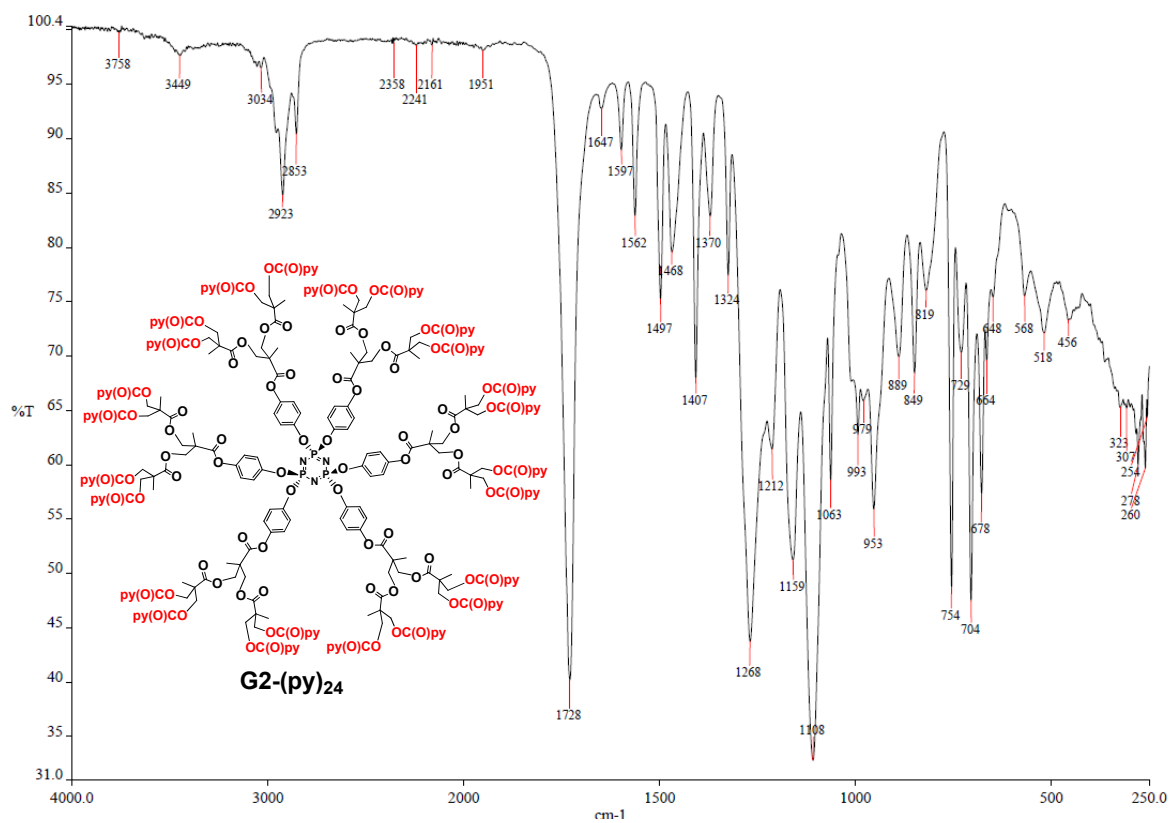


G2-(OH)₂₄*Espectro IR de G2-(OH)₂₄**Espectro ³¹P{¹H} RMN de G2-(OH)₂₄ en (CD₃)₂CO*

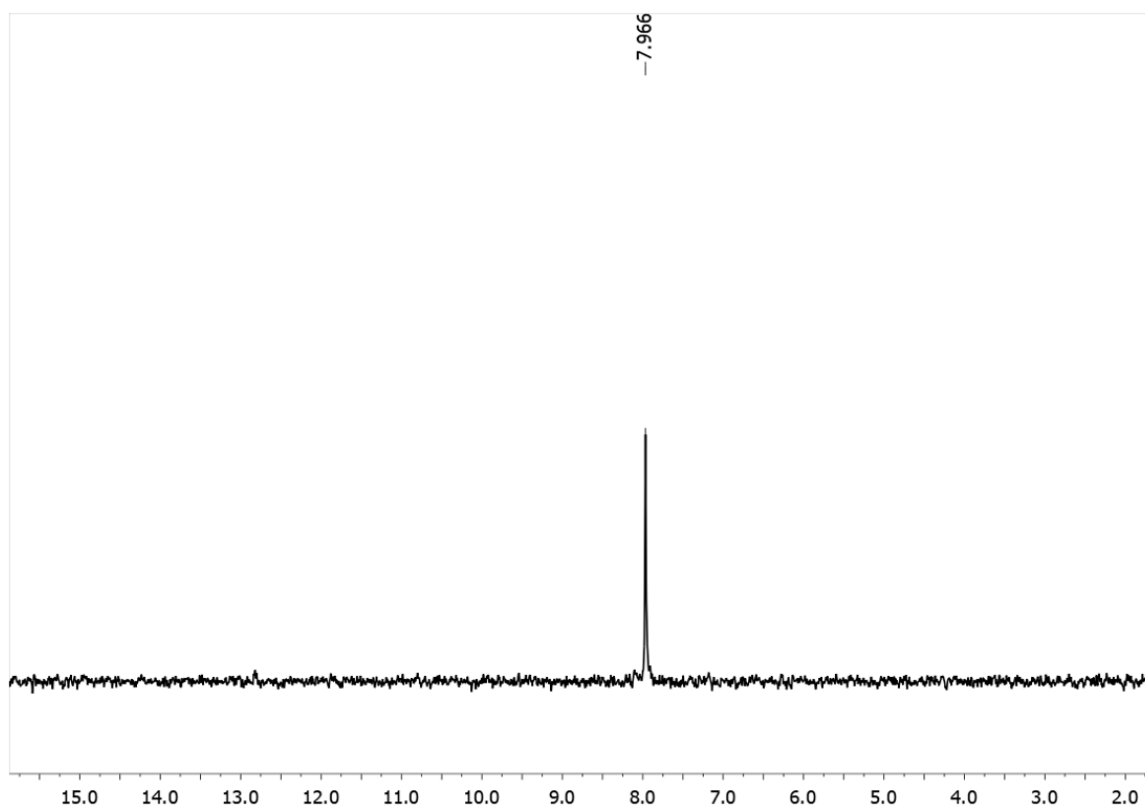


Espectro de 1H RMN de $G2-(OH)_{24}$ en $(CD_3)_2CO$

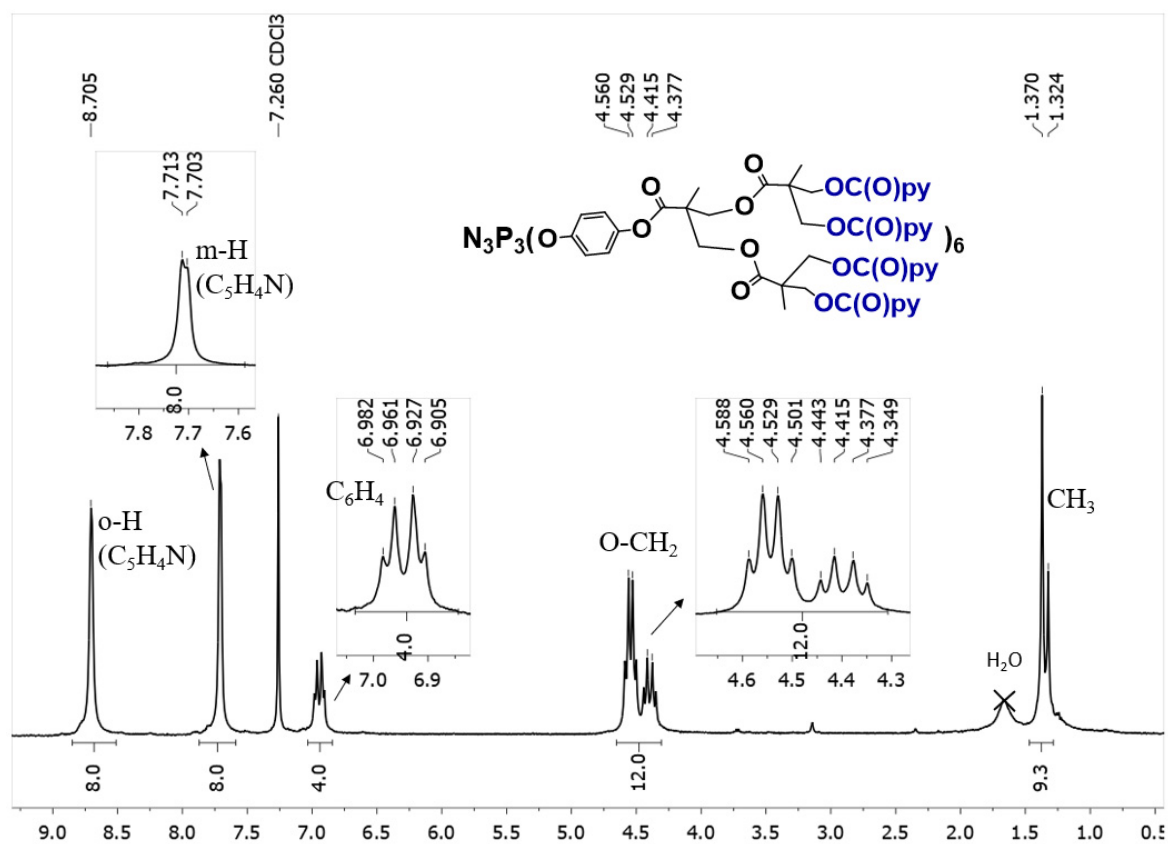
$G2-(py)_{24}$



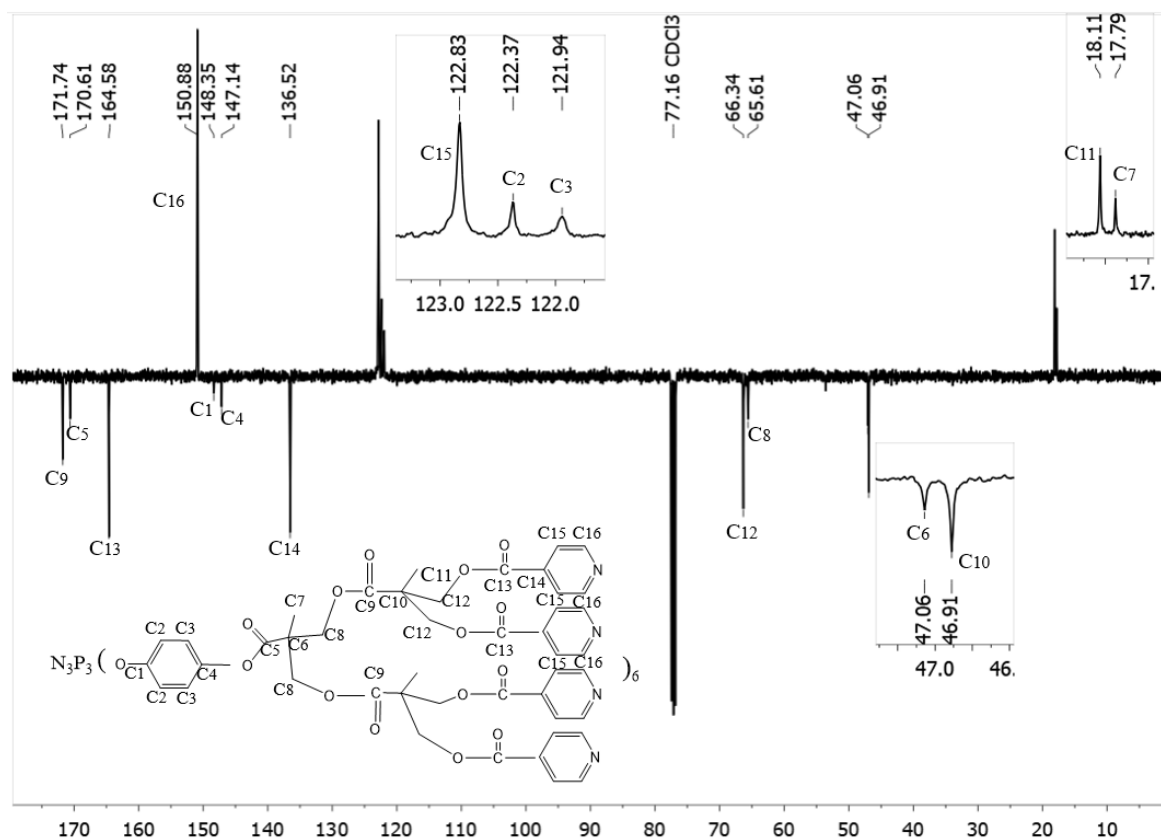
Espectro IR de $G2-(py)_{24}$



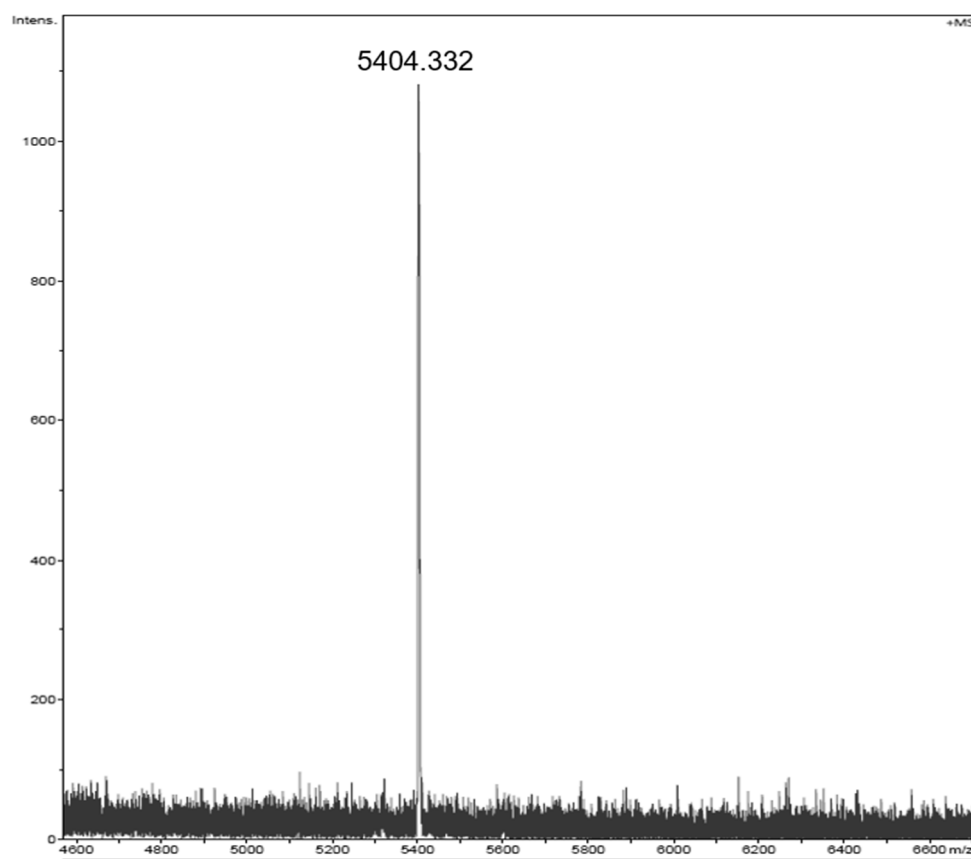
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de G2-(py)₂₄ en CDCl₃



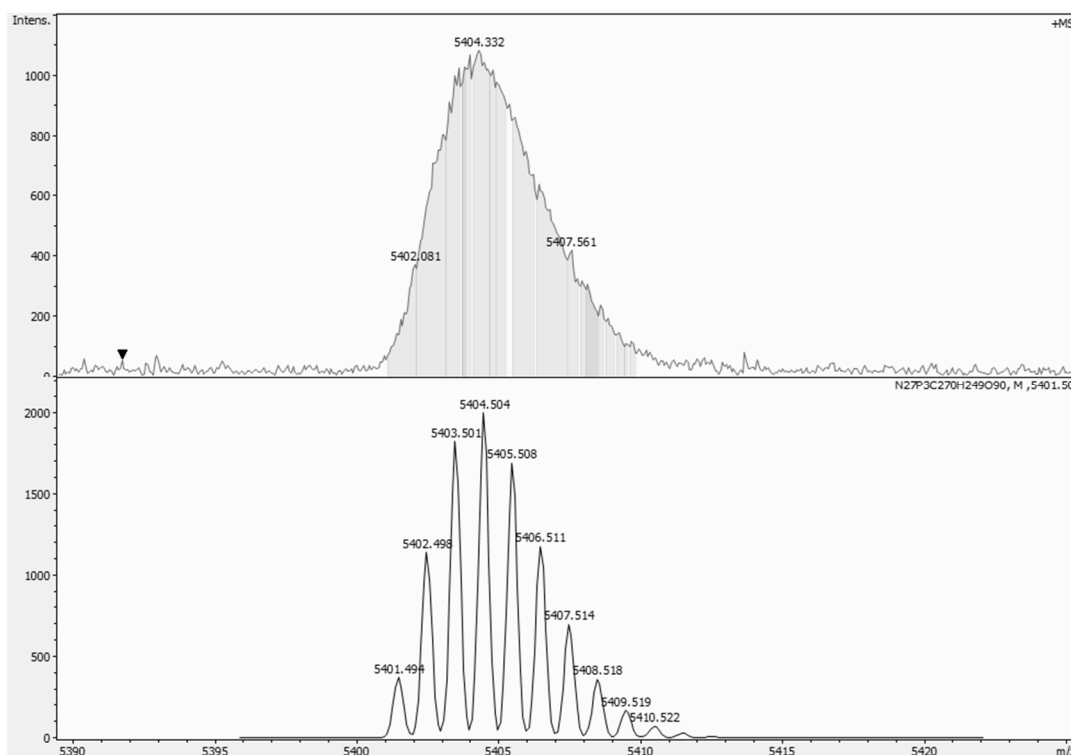
Espectro ^1H RMN de G2-(py)₂₄ en CDCl₃



Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (APT) de G2-(py)_{24} en CDCl_3



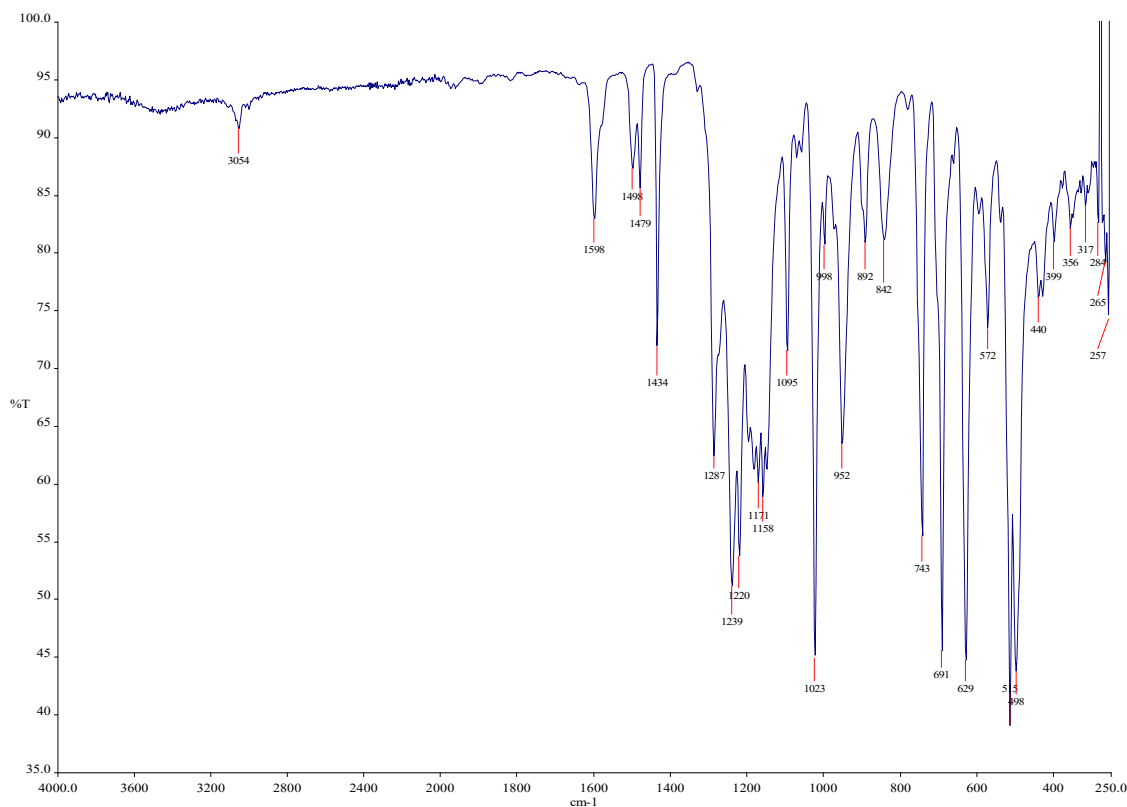
Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol) de G2-(py)_{24}



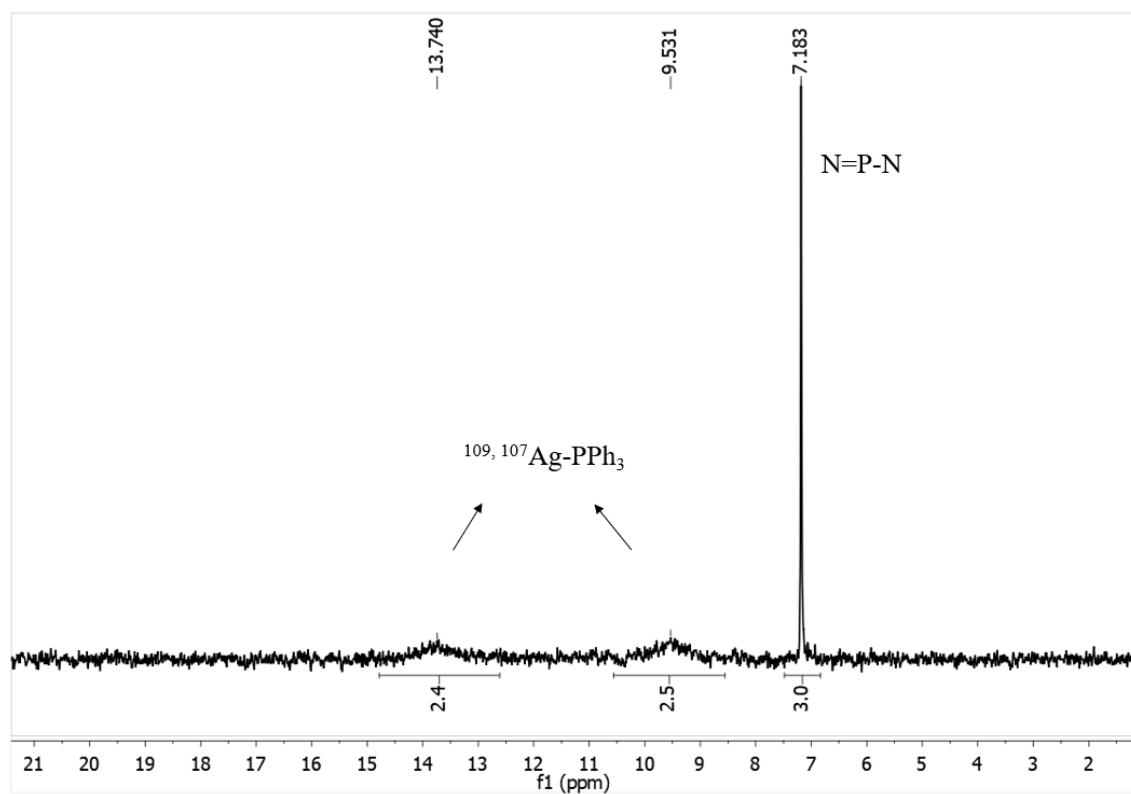
Distribución isotópica experimental y calculada para el ión $[G2-(py)_{24} + 3H]^+$ ($C_{270}H_{246}O_{90}N_{27}P_3$)

5.3.3. ESPECTROS DE LOS METALOFOSFAZENOS

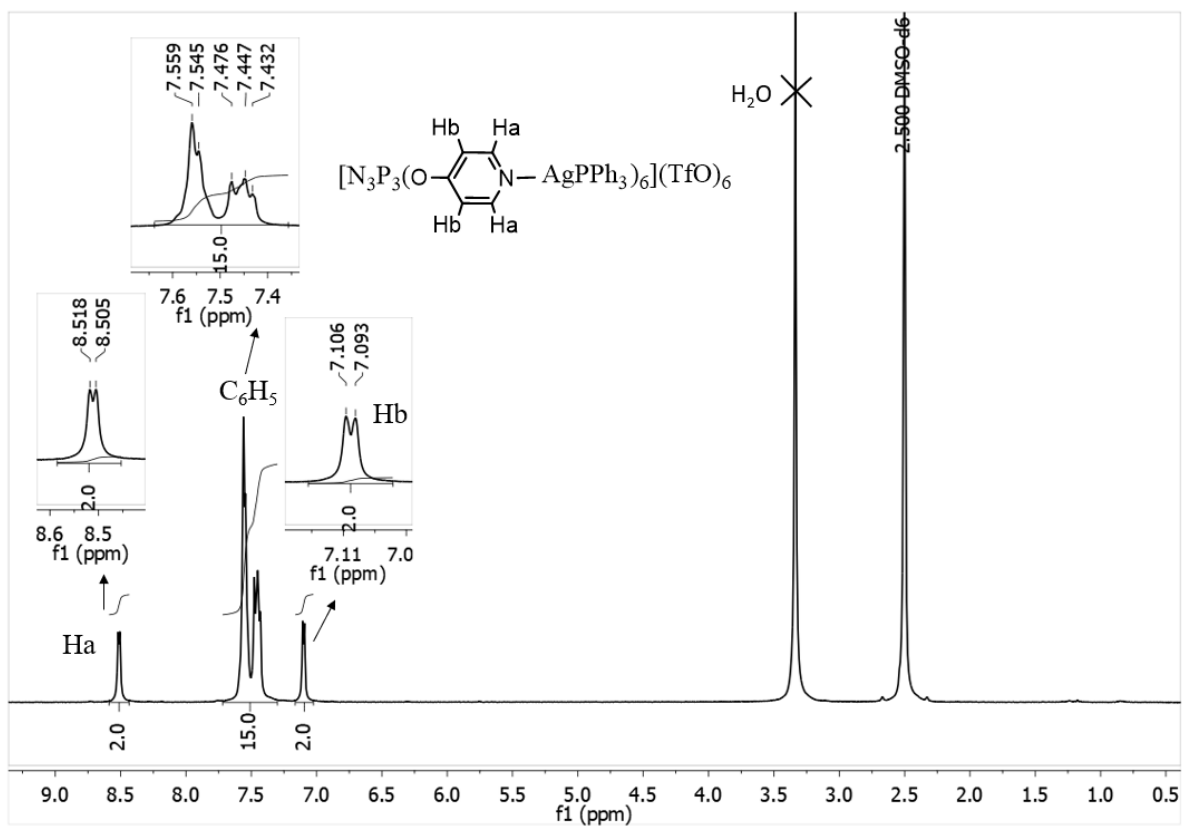
$[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (1)



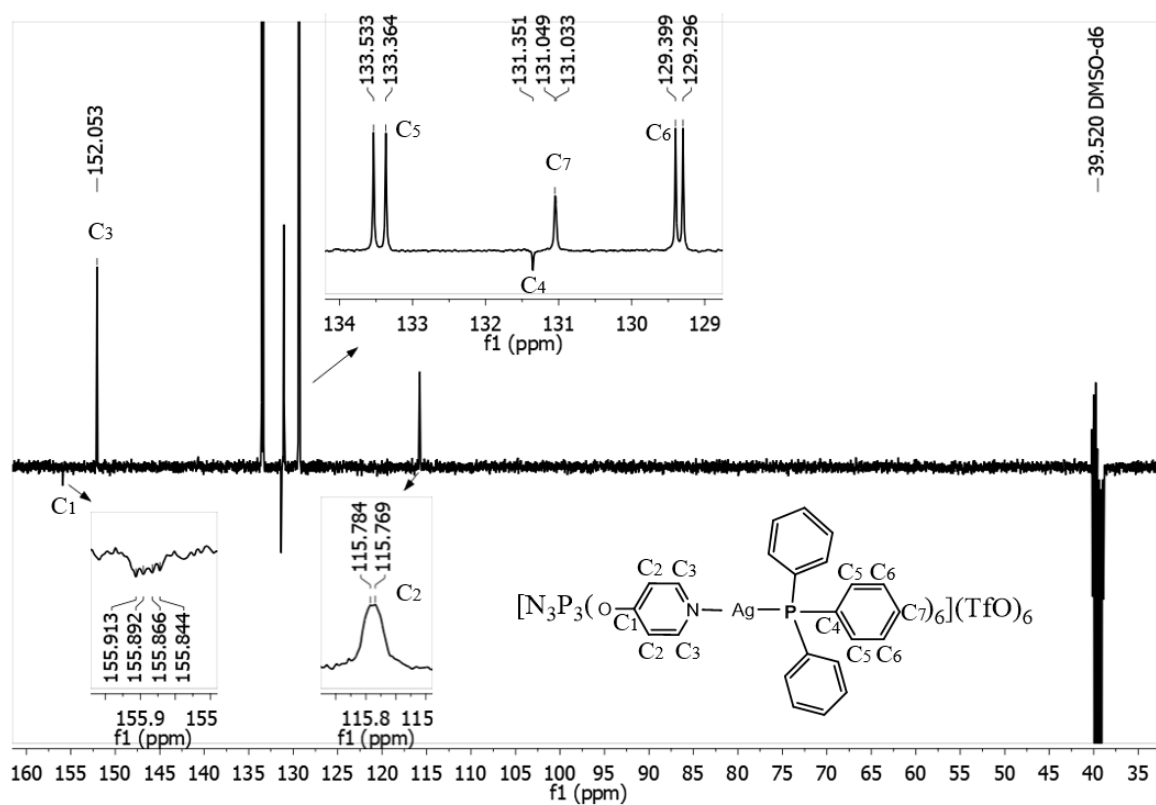
Espectro IR de $[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (1)



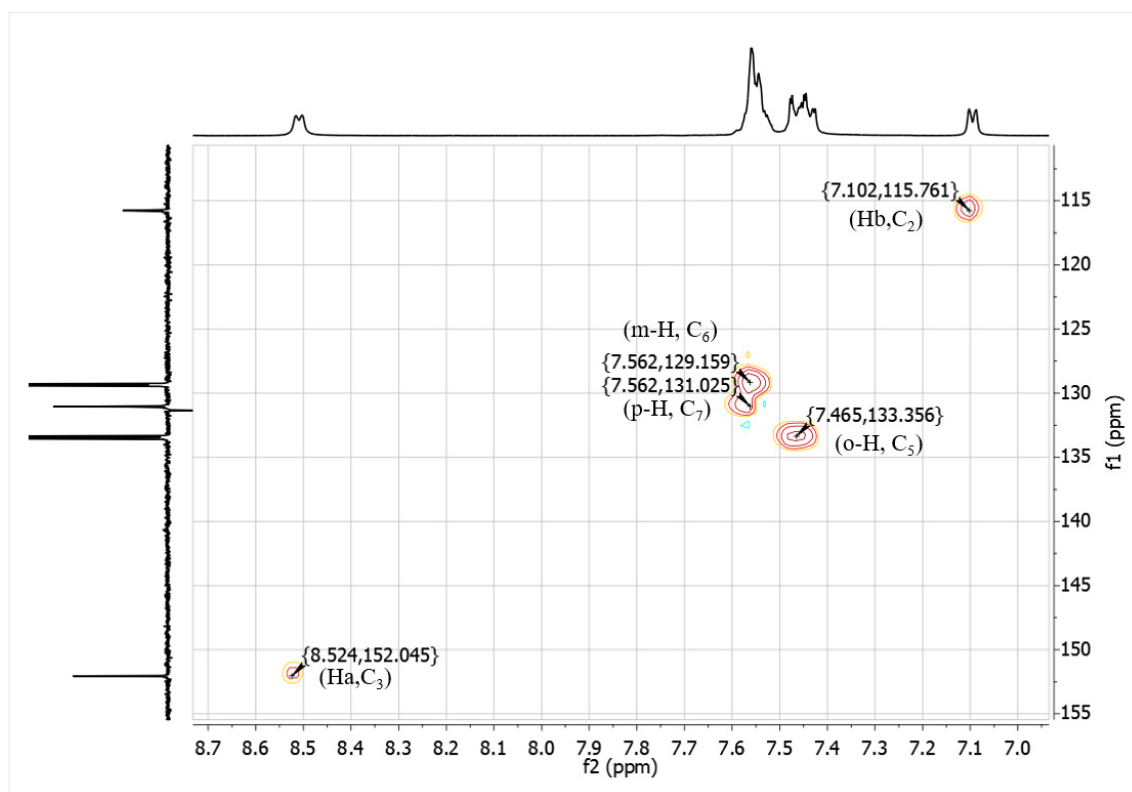
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



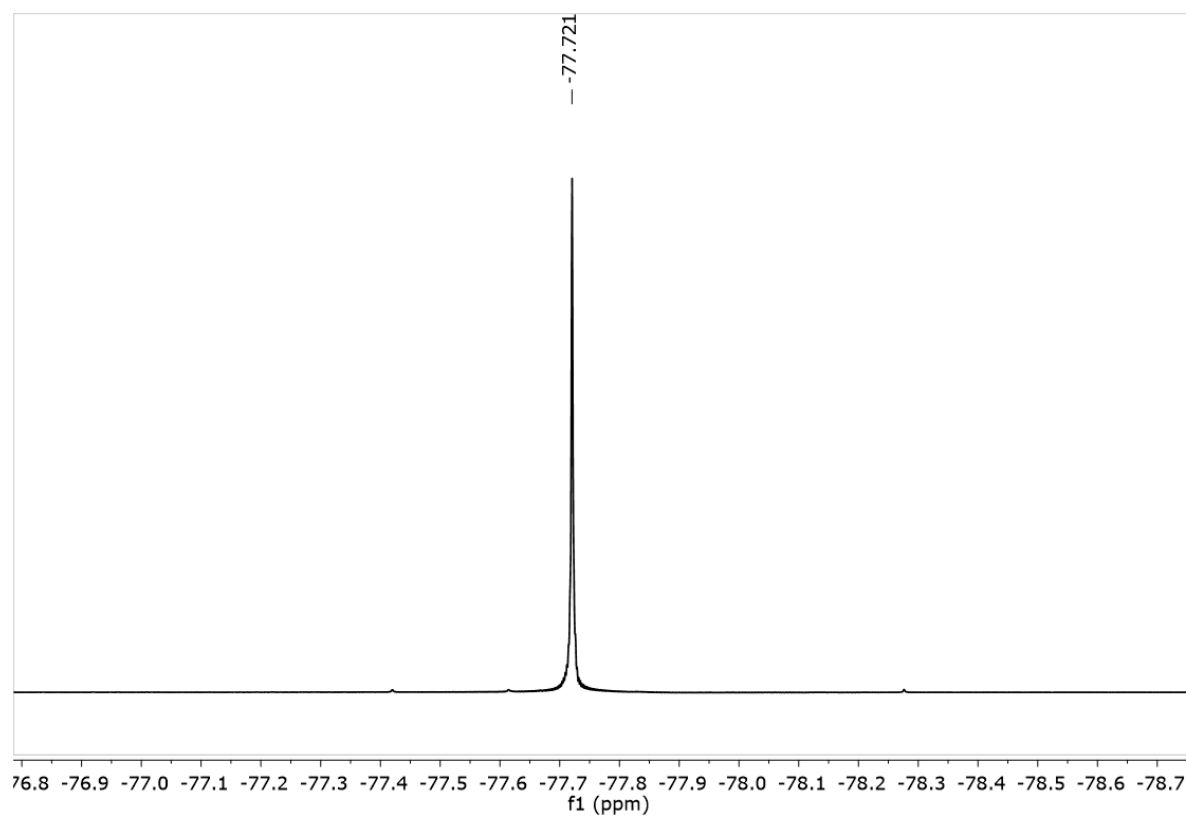
Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



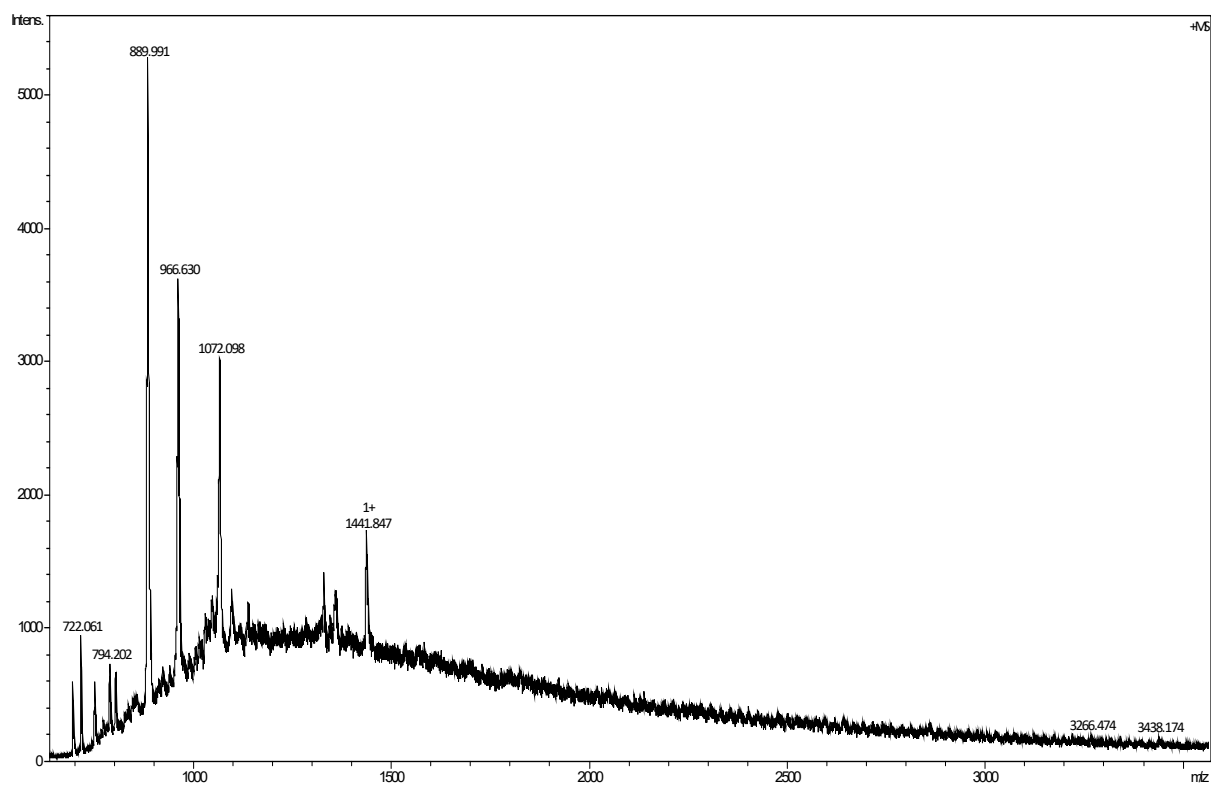
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (**1**) en $(CD_3)_2SO$



Espectro HSQC $^1H-^{13}C$ RMN de $[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (**1**) en $(CD_3)_2SO$

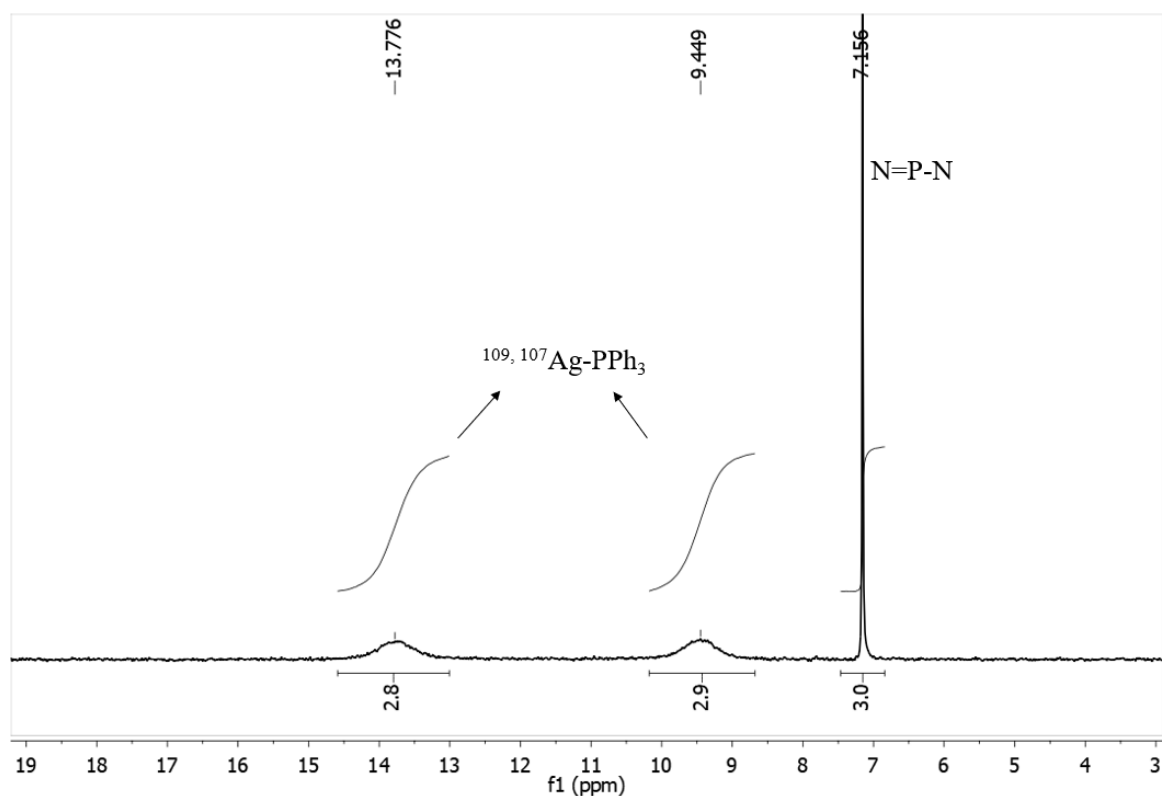


Espectro $^{19}F\{^1H\}$ RMN de $[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (**1**) en $(CD_3)_2SO$

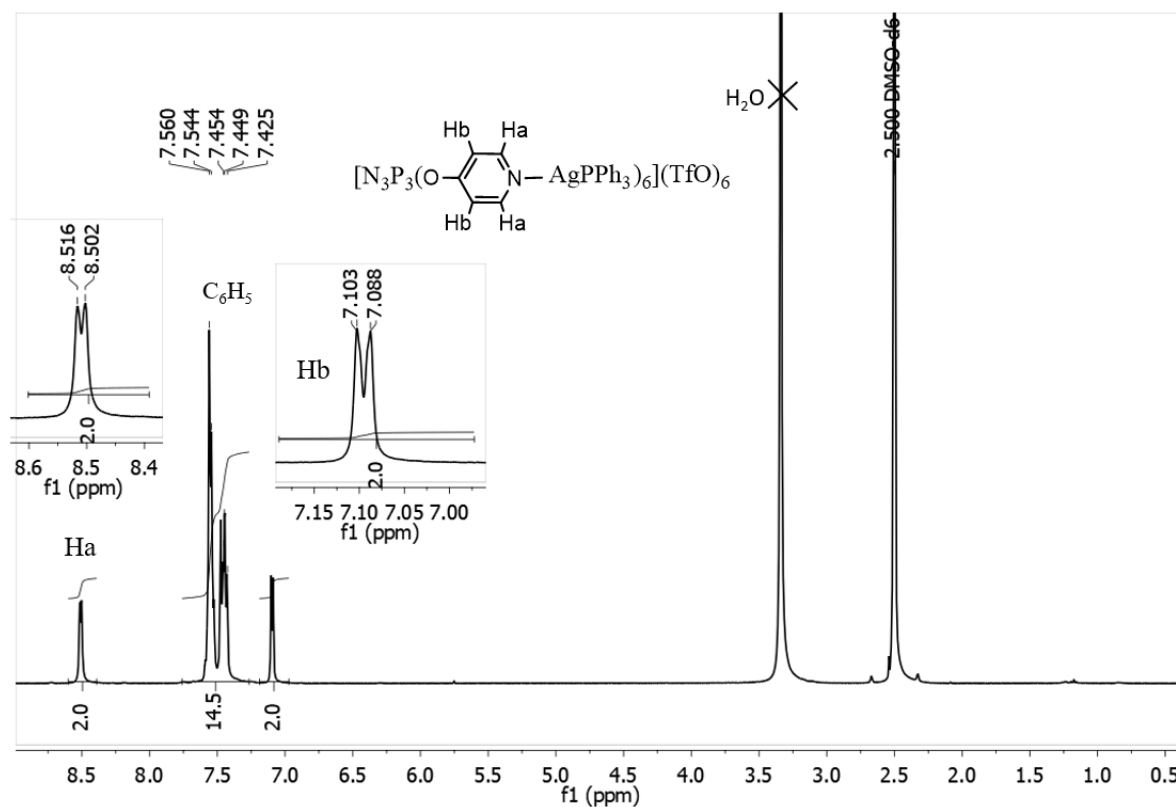


Espectro MS (MALDI-TOF, dithranol) de $[G0-(pyAgPPh_3)_6](TfO)_6$ (**1**)

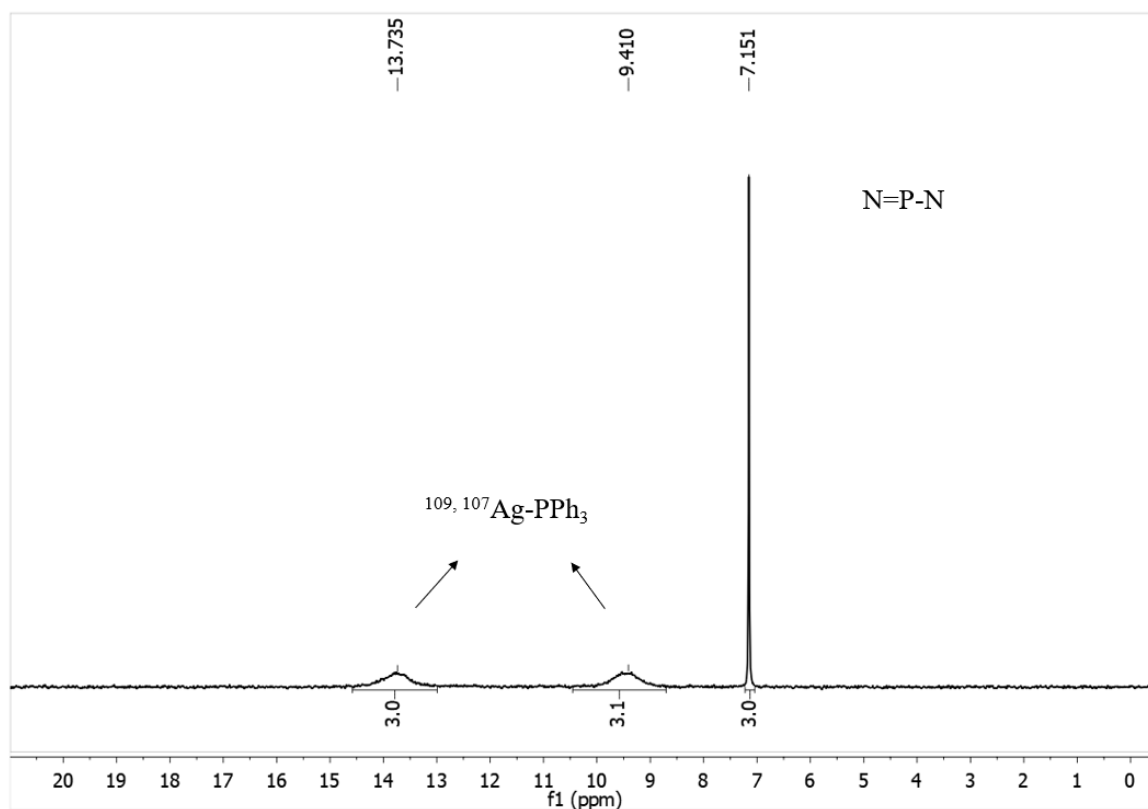
Estudio de estabilidad:



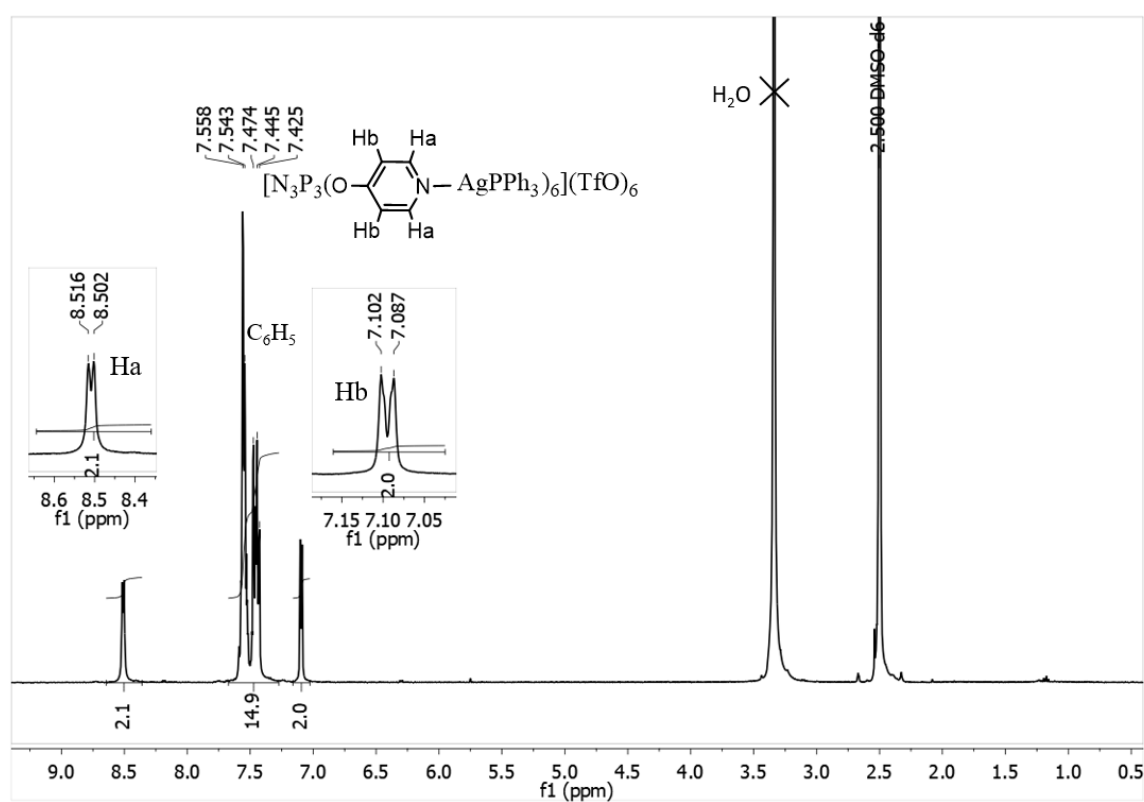
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente



Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente

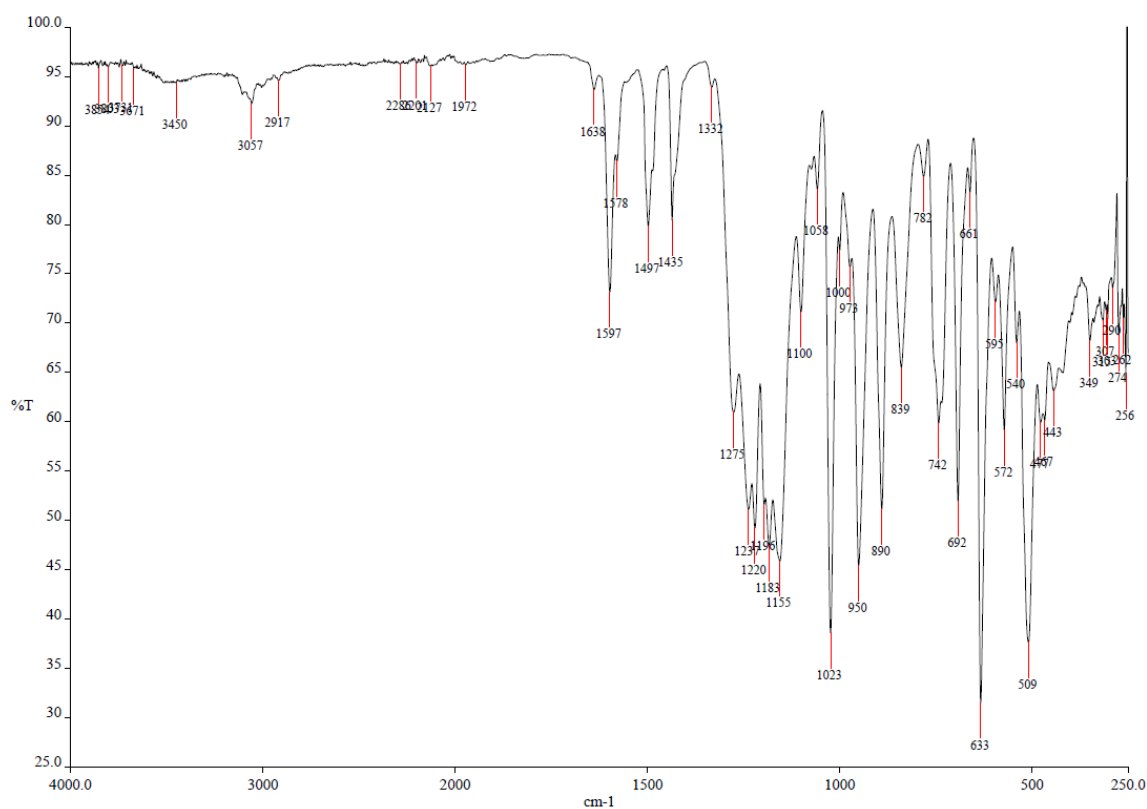


Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

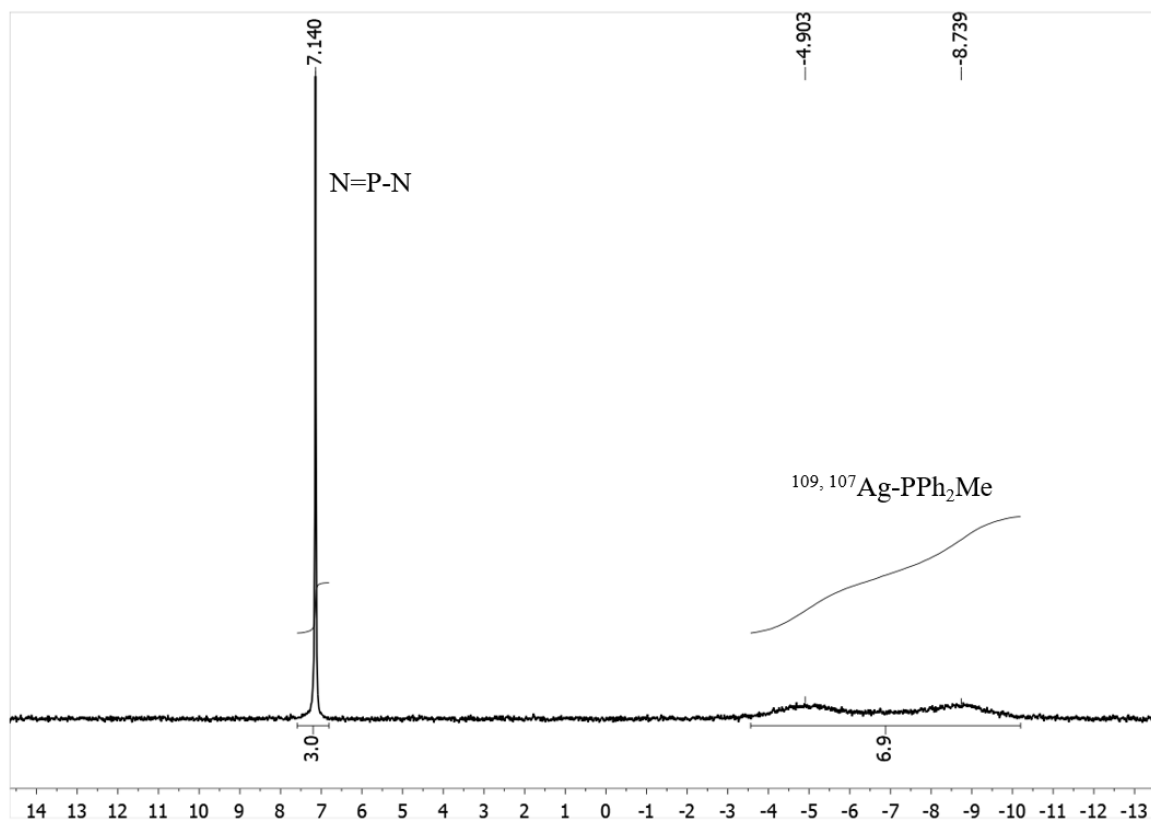


Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_3)_6](\text{TfO})_6$ (**1**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

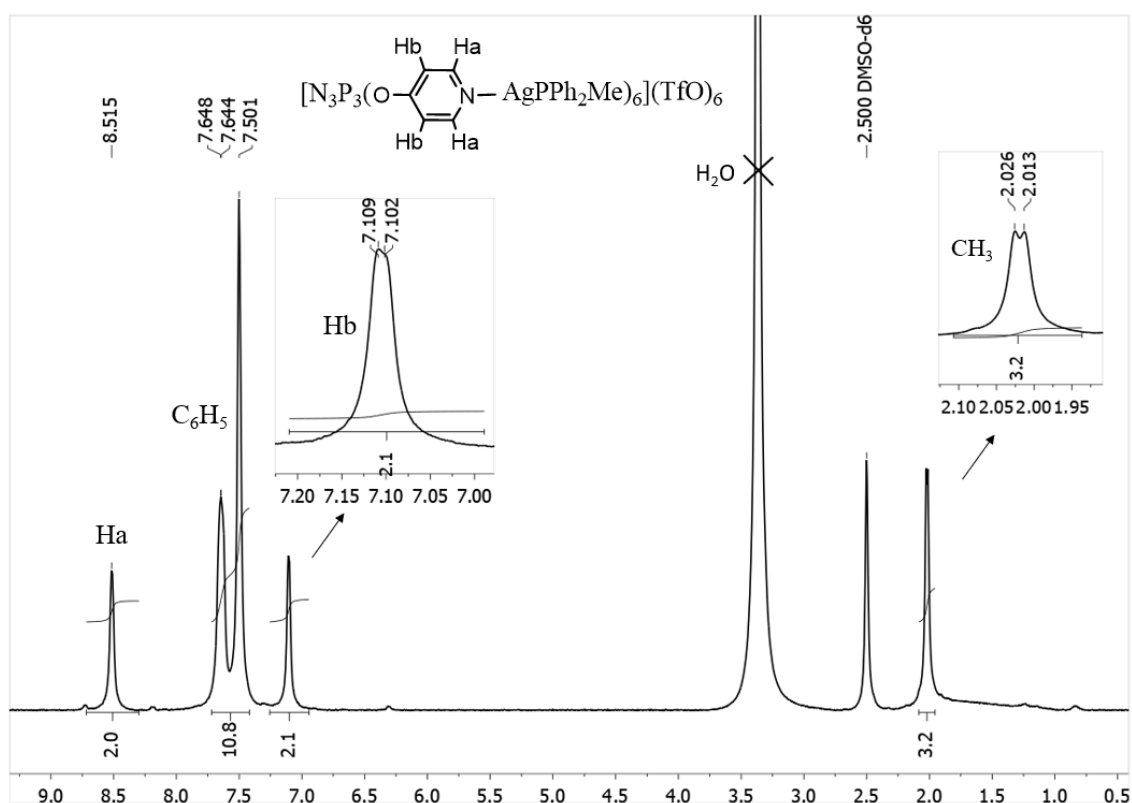
[G0-(pyAgPPh₂Me)₆](TfO)₆ (2)



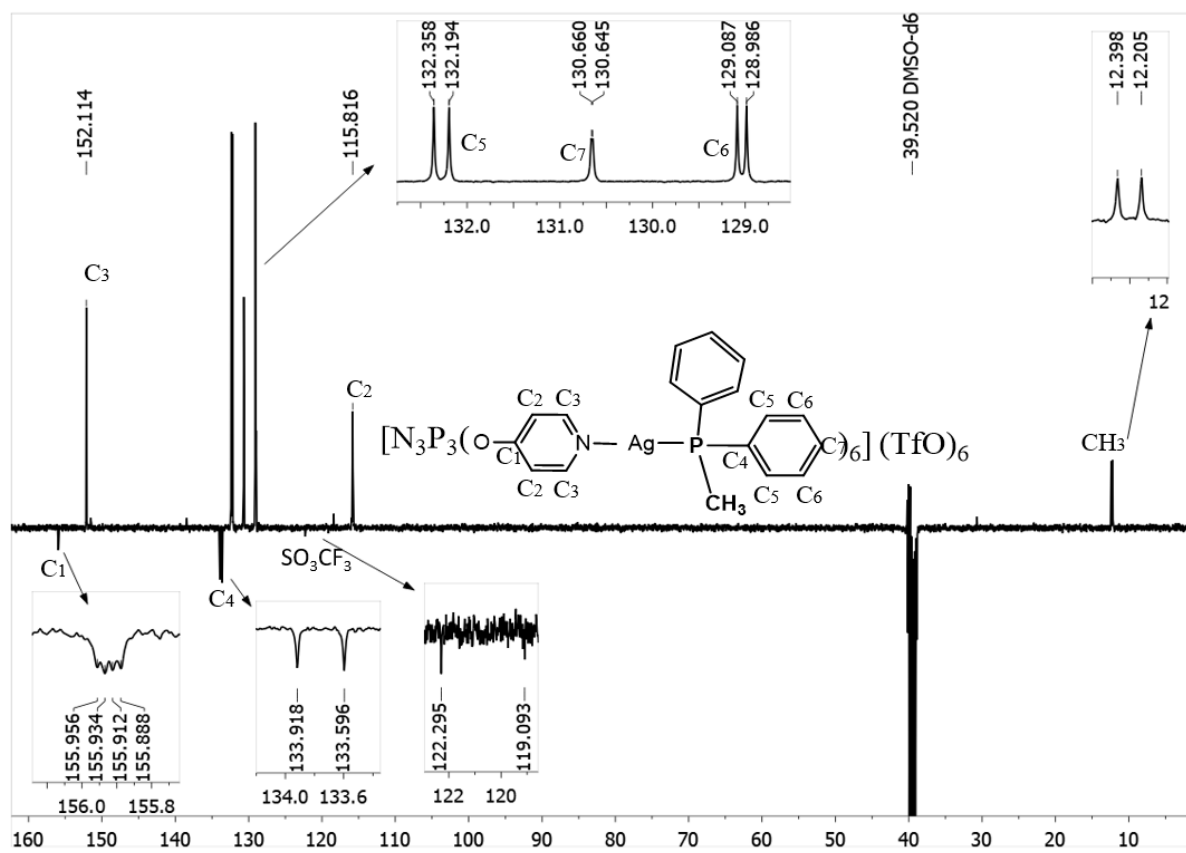
Espectro IR de [G0-(pyAgPPh₂Me)₆](TfO)₆ (2)



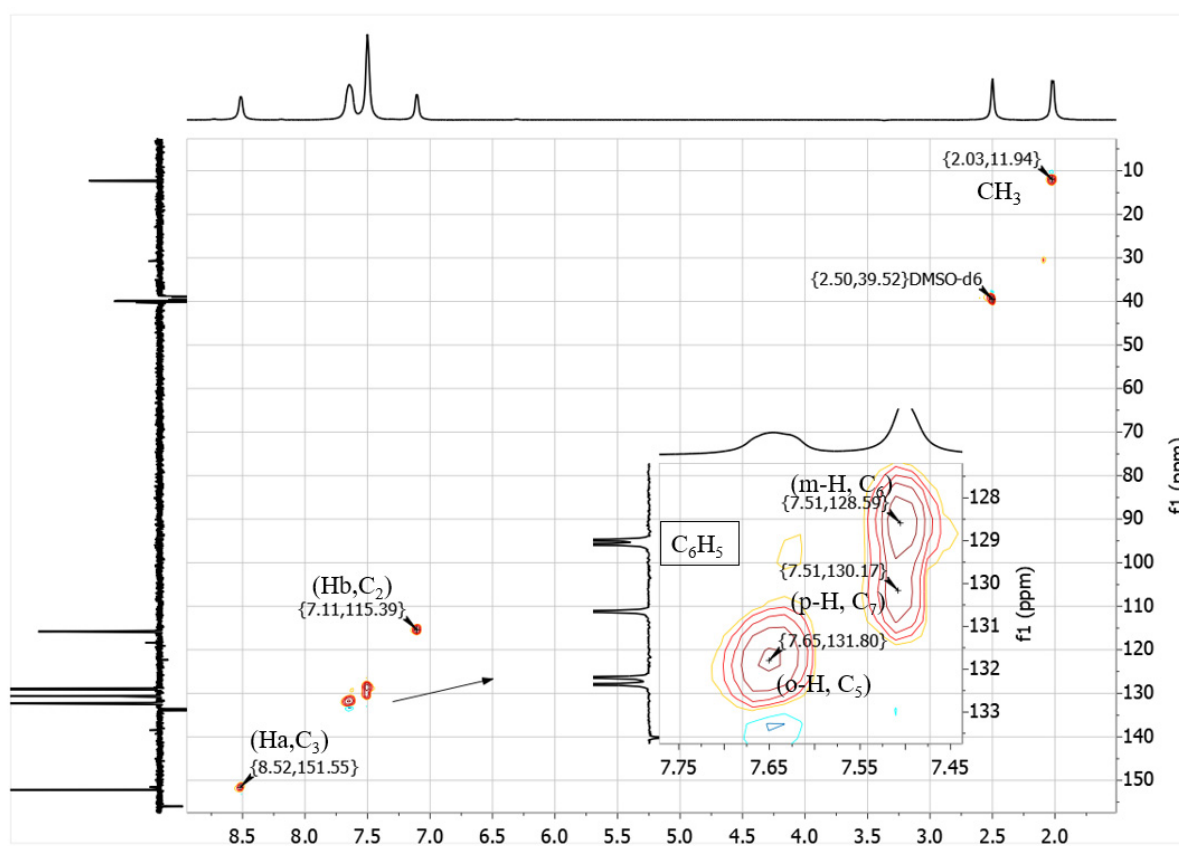
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de [G0-(pyAgPPh₂Me)₆](TfO)₆ (2) en $(CD_3)_2SO$



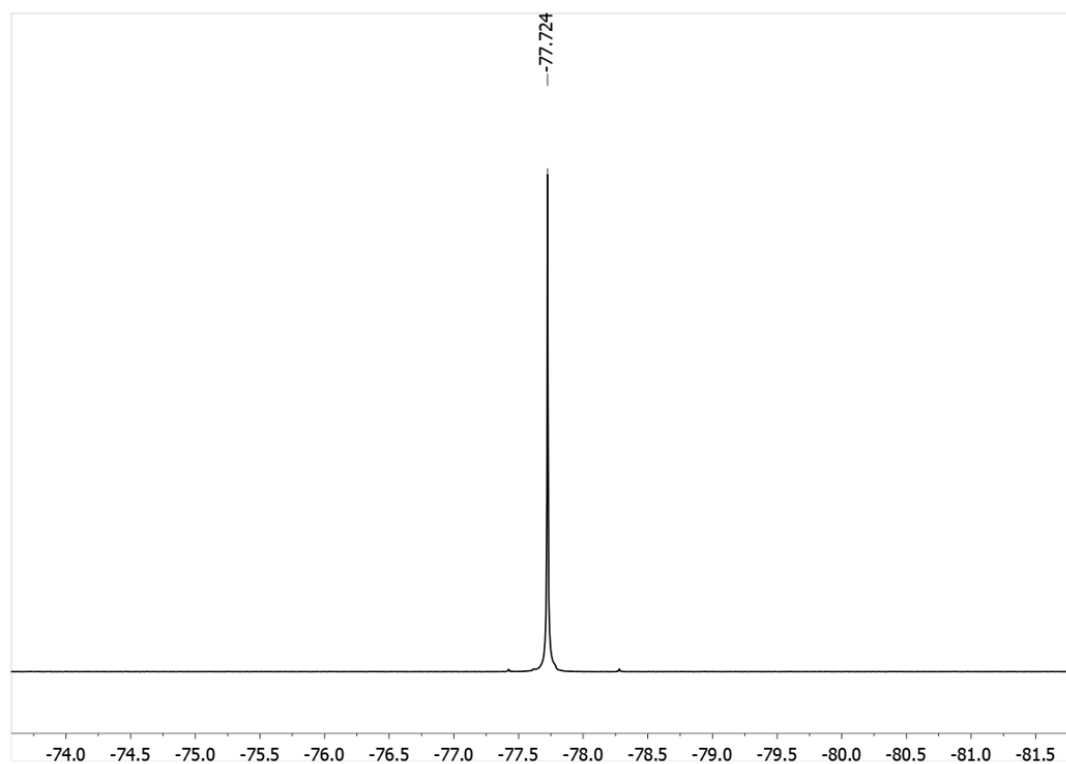
Espectro 1H RMN de $[G0-(pyAgPPh_2Me)_6](TfO)_6$ (**2**) en $(CD_3)_2SO$



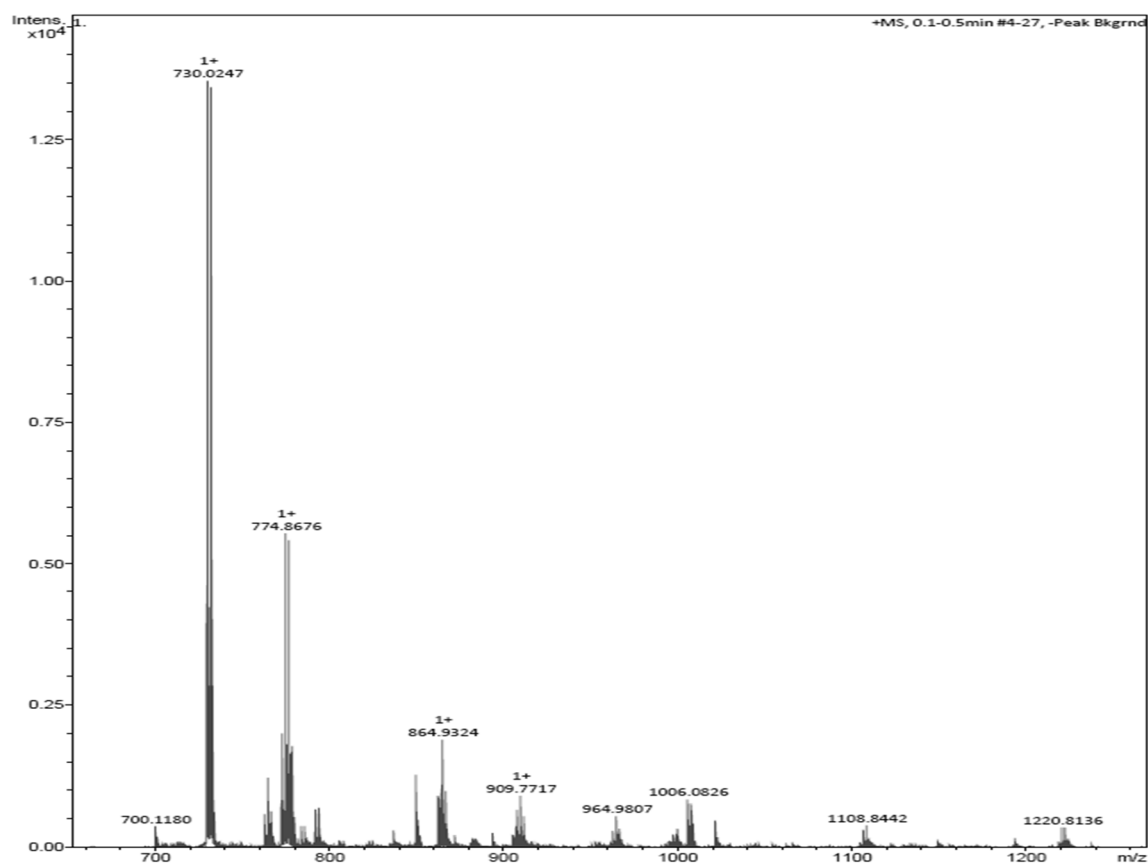
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G0-(pyAgPPh_2Me)_6](TfO)_6$ (**2**) en $(CD_3)_2SO$



Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

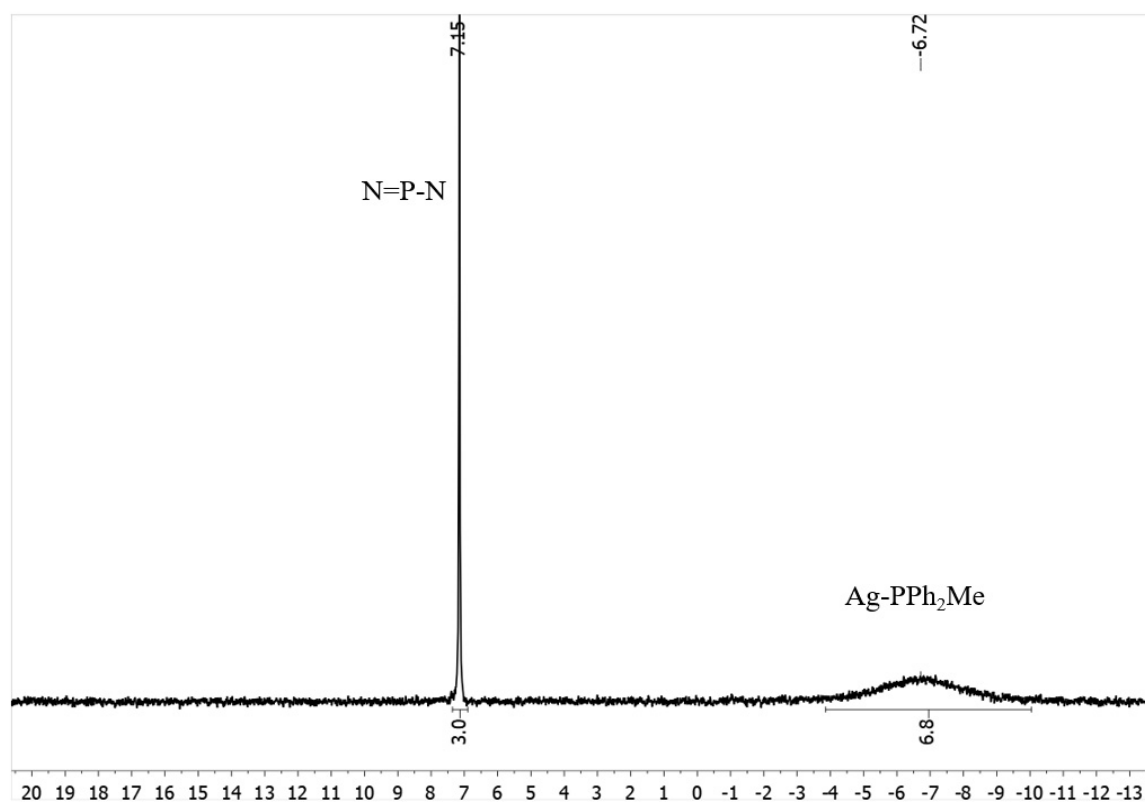


Espectro $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

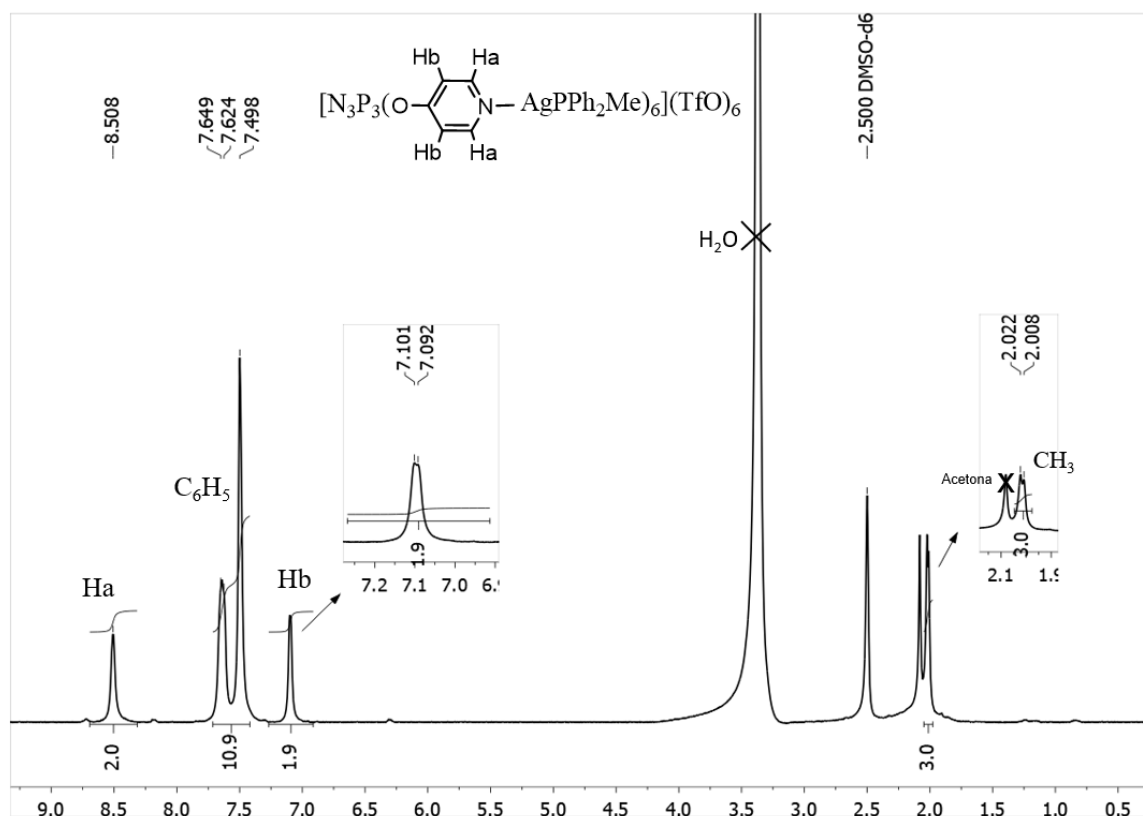


*Espectro MS (ESI) de $[G0-(pyAgPPh_2Me)_6](TfO)_6$ (**2**)*

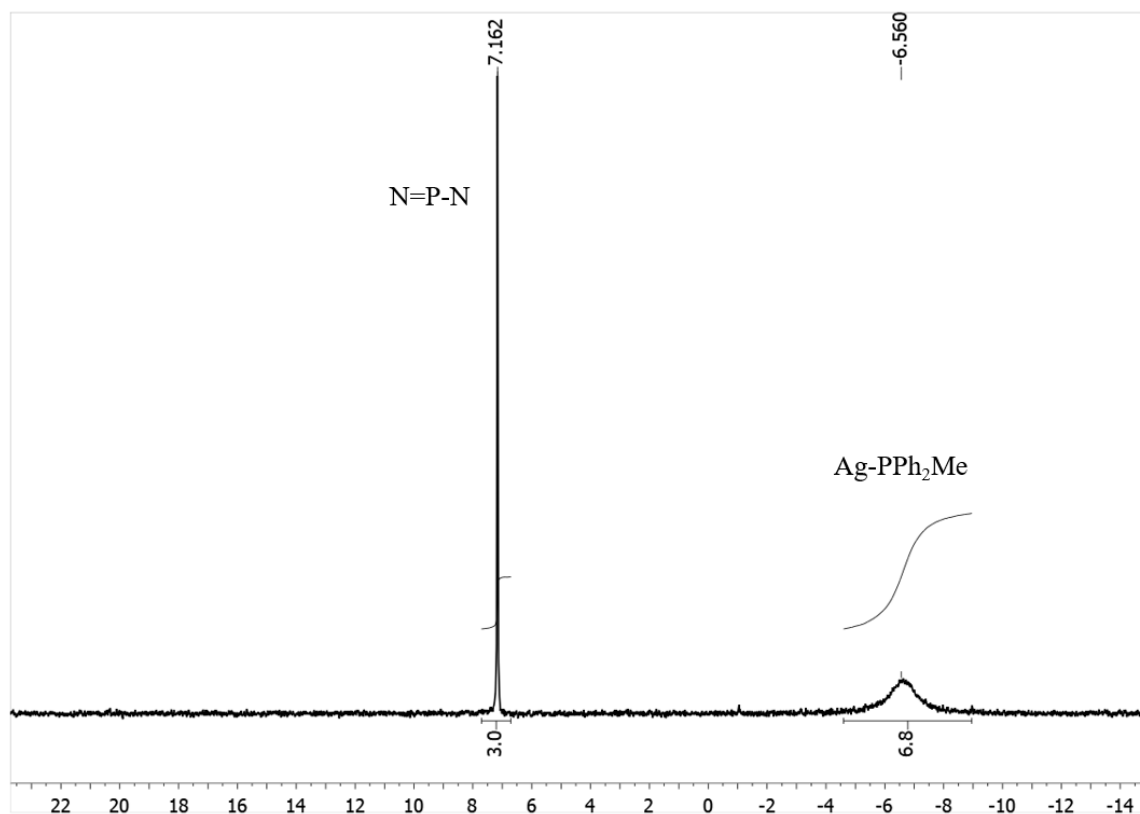
Estudio de estabilidad:



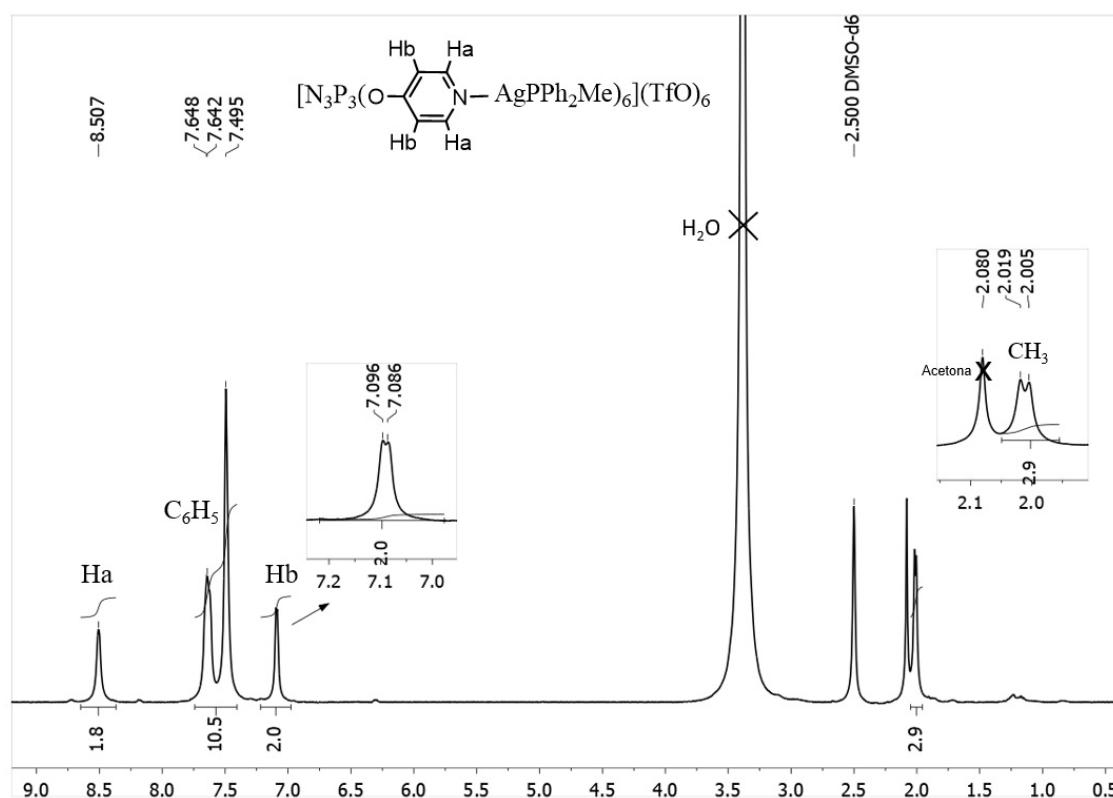
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente



Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente

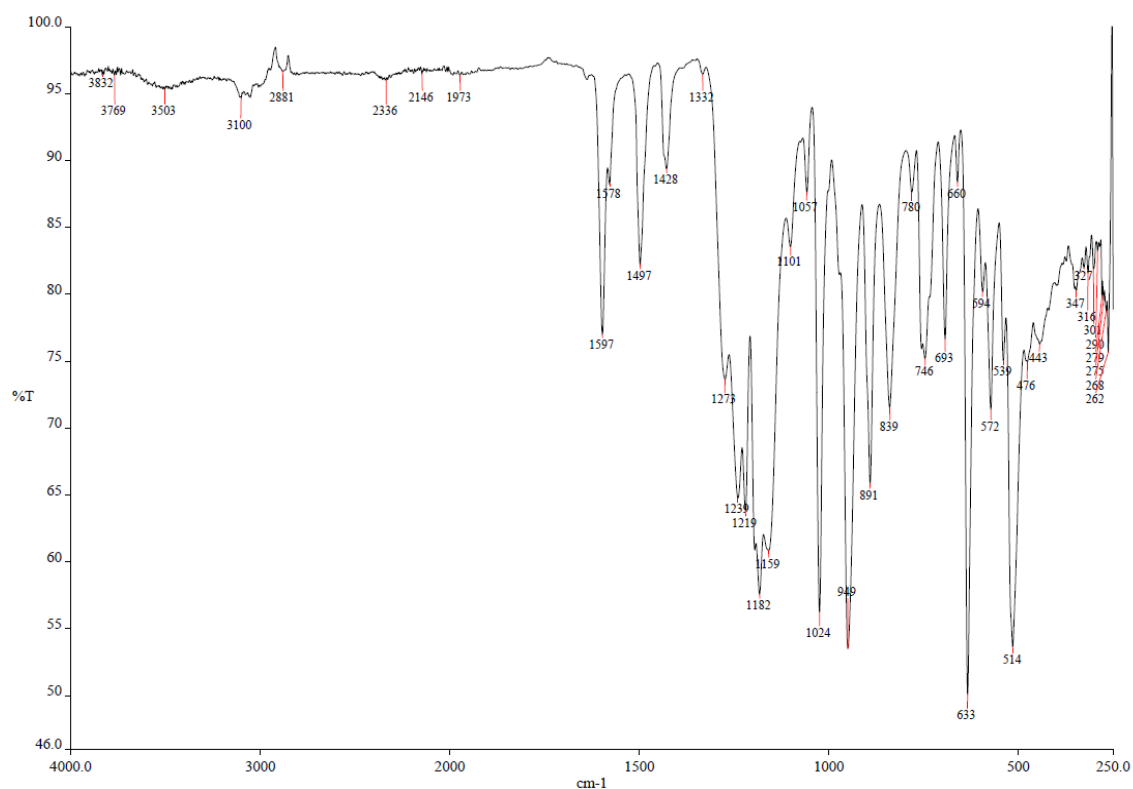


Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_6](\text{TfO})_6$ (**2**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

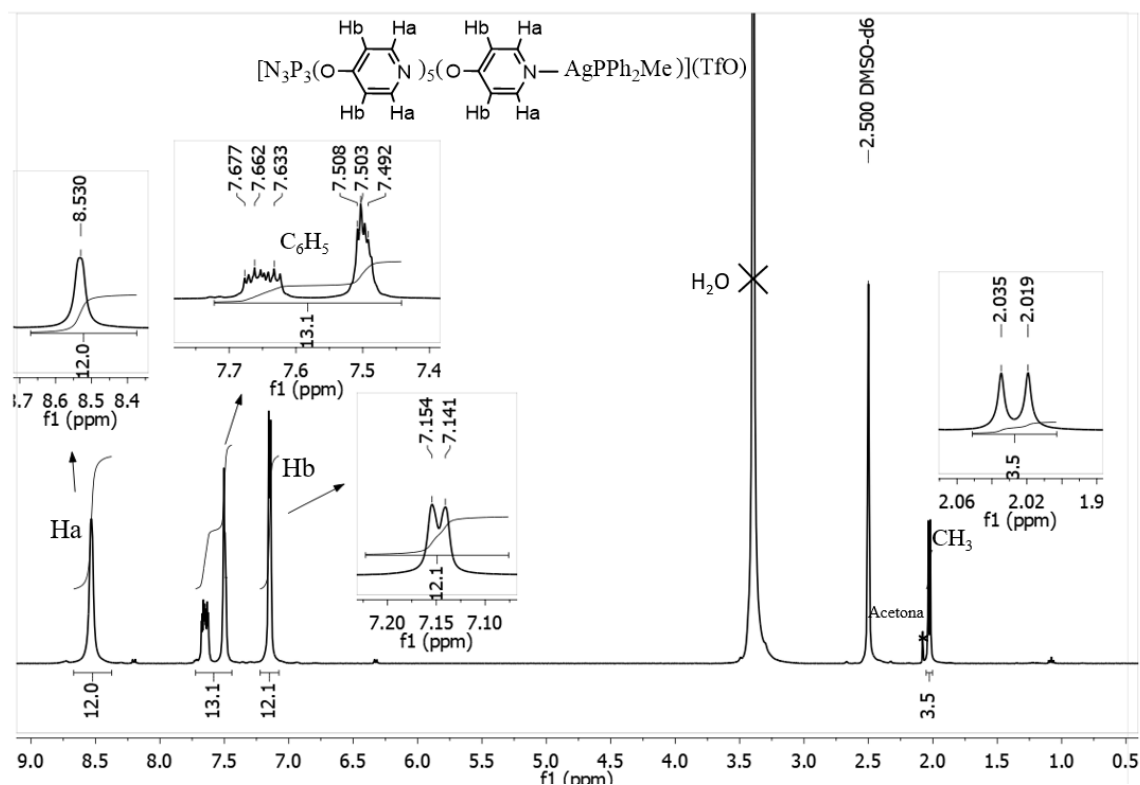
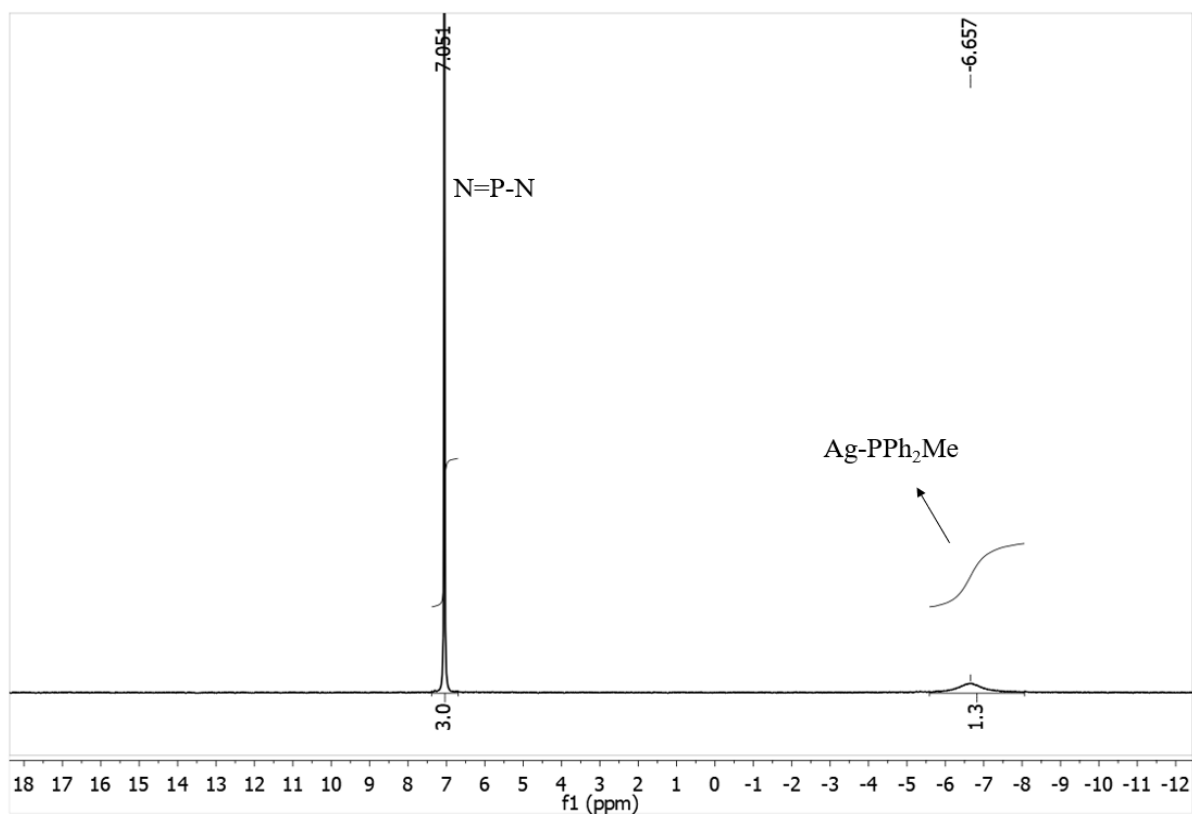


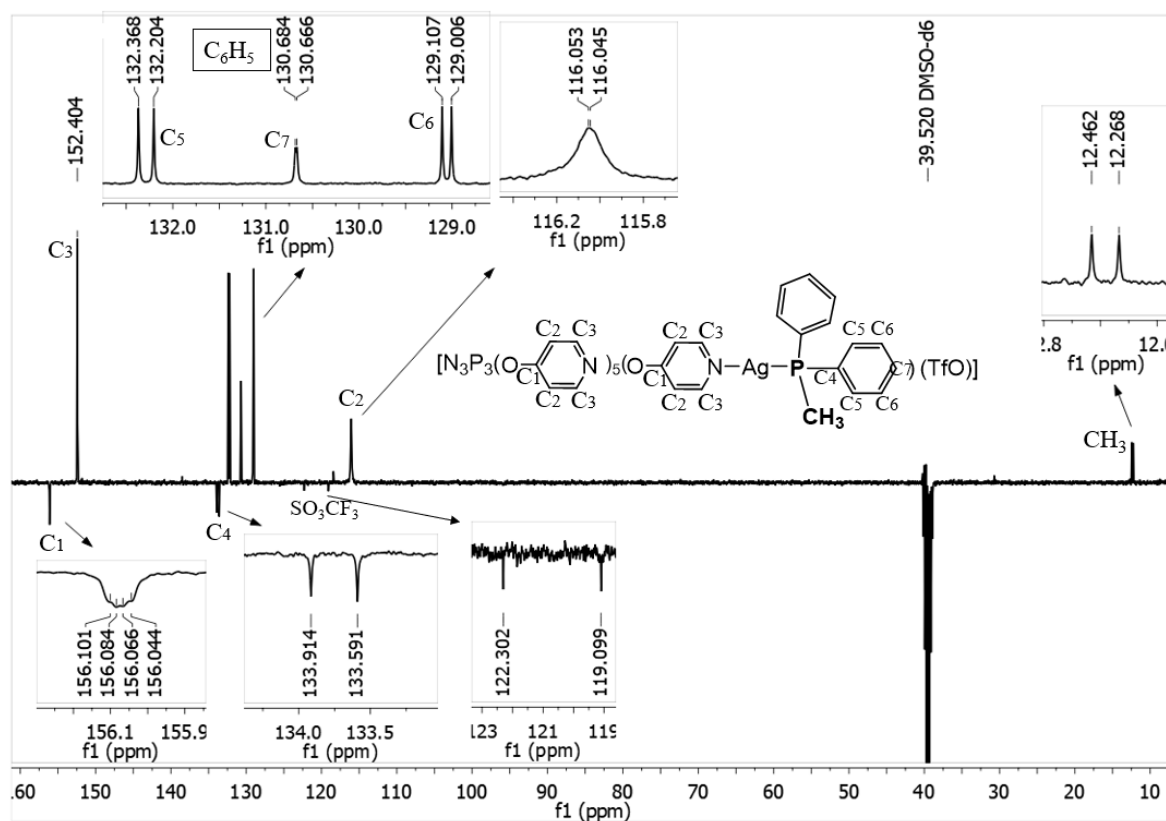
Espectro 1H RMN de $[G0-(pyAgPPh_2Me)_6](TfO)_6$ (**2**) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente

$[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (3**)**

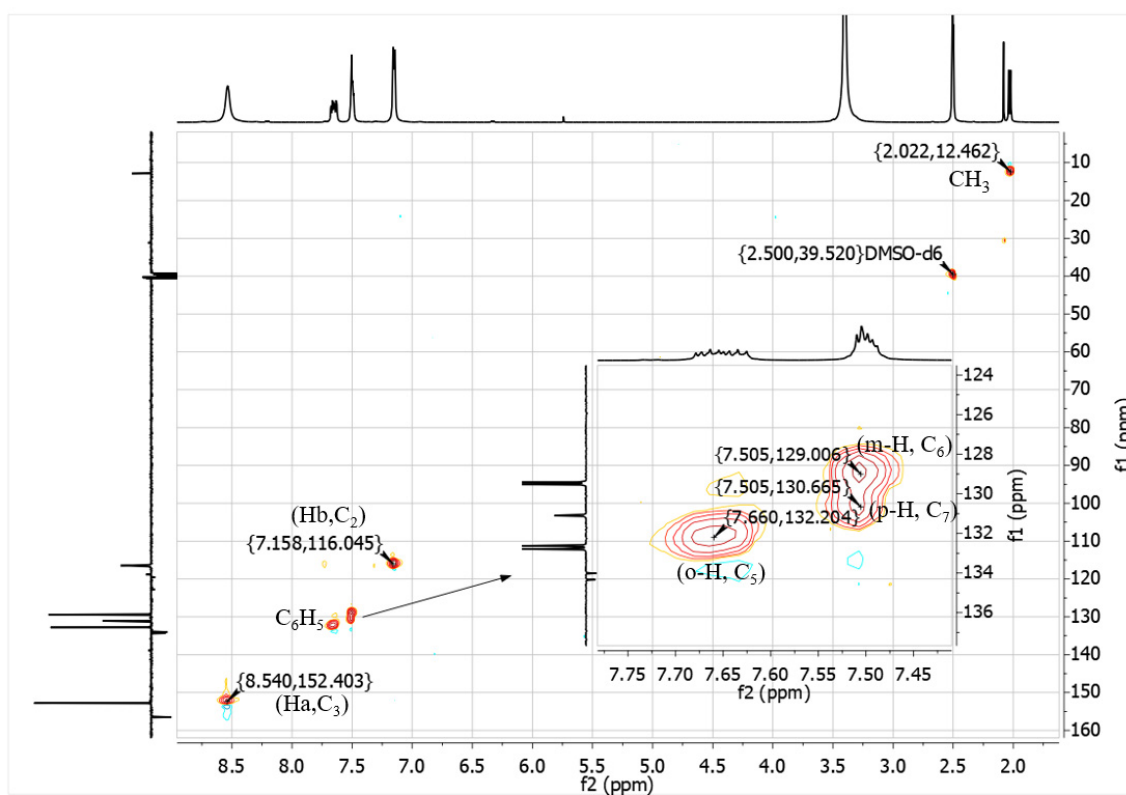


Espectro IR de $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (**3**)

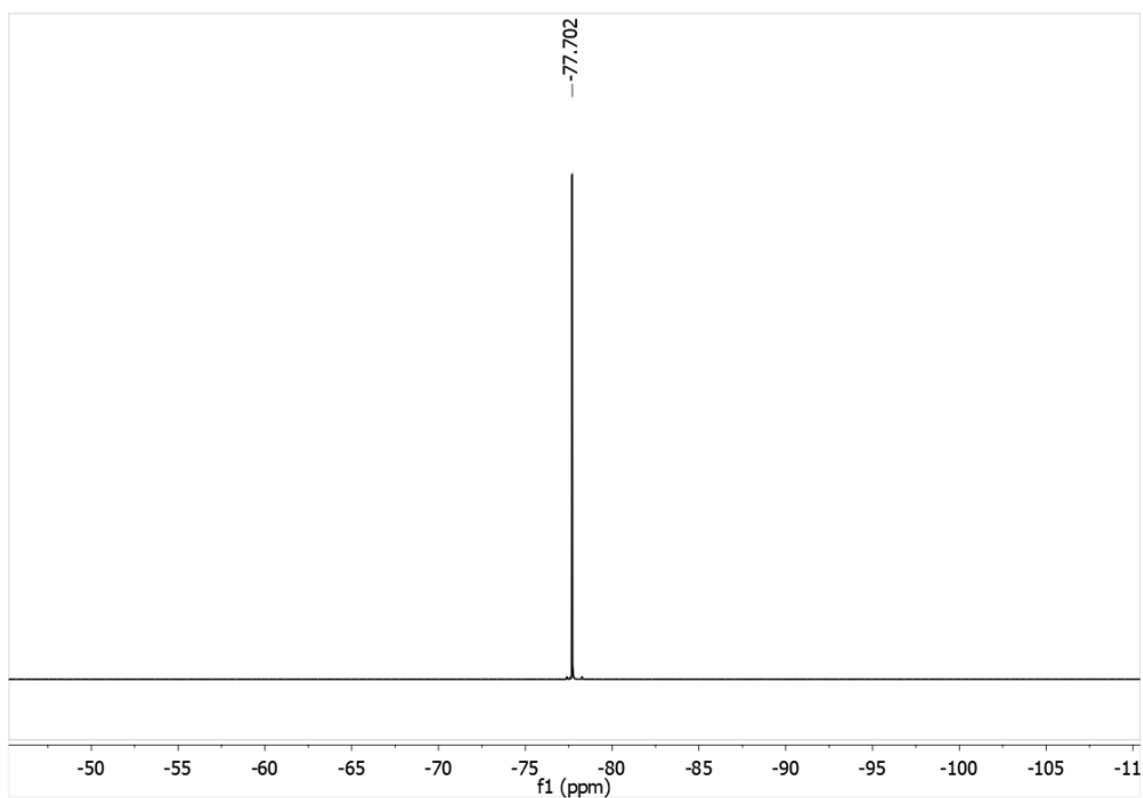




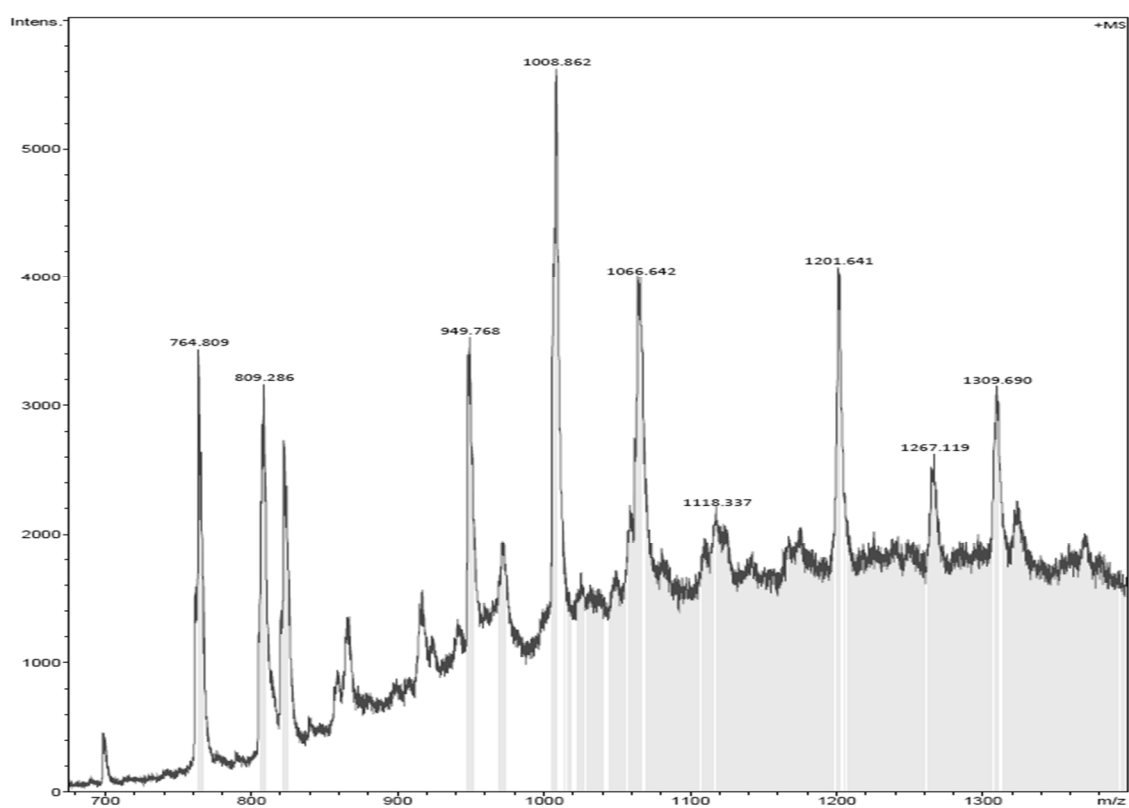
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (3) en $(CD_3)_2SO$



Espectro HSQC $^1H-^{13}C$ RMN de $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (3) en $(CD_3)_2SO$

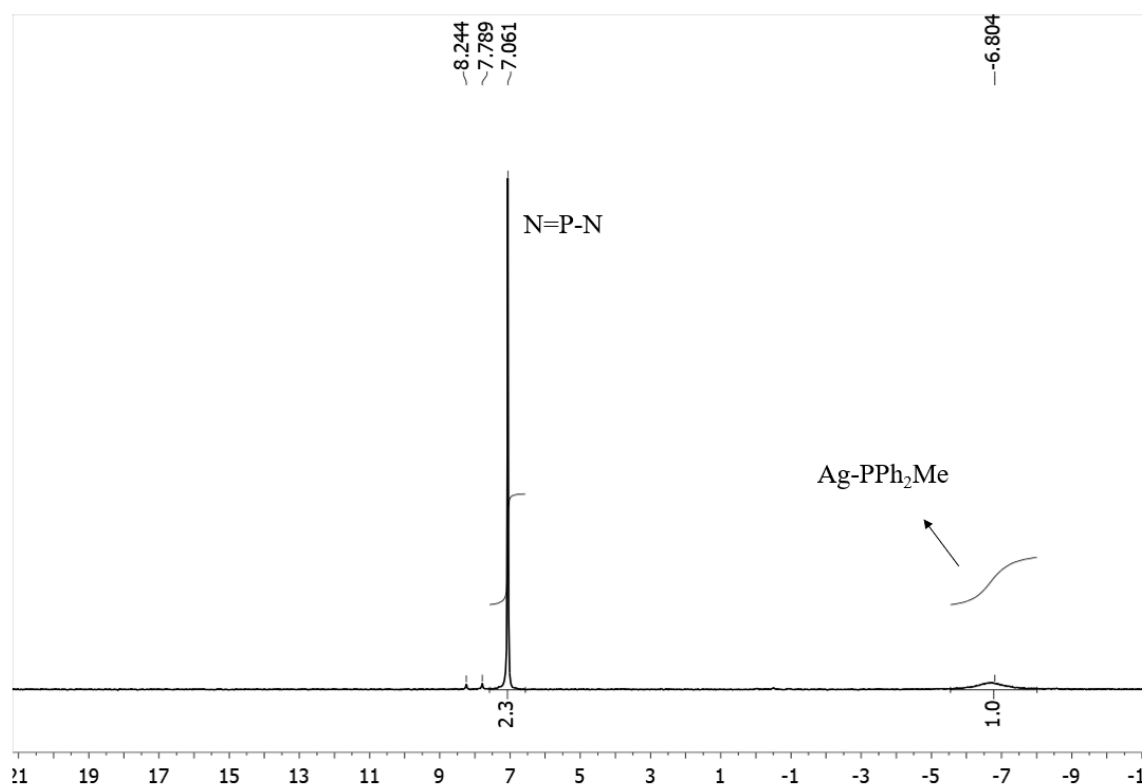


*Espectro $^{19}F\{^1H\}$ RMN de $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (**3**) en $(CD_3)_2SO$*

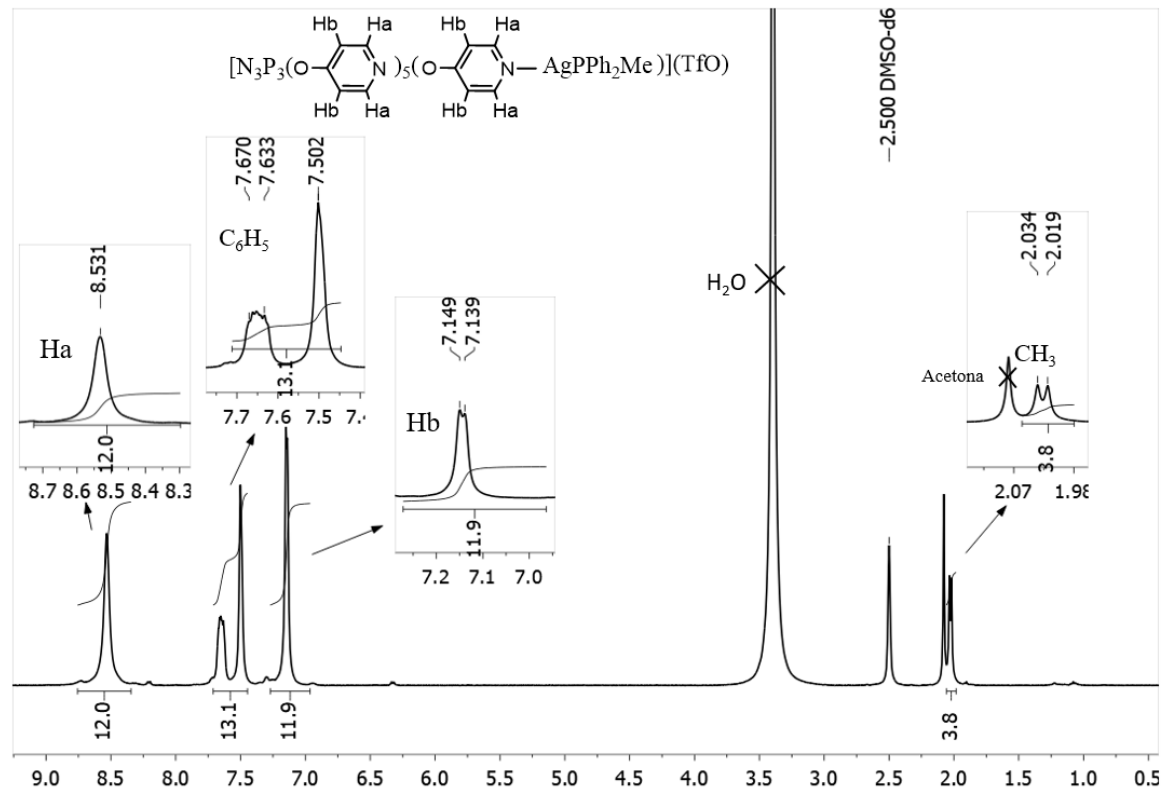


*Espectro MS (MALDI-TOF, DCTB, método reflector) de $[G0-(py)_5(pyAgPPh_2Me)](TfO)$ (**3**)*

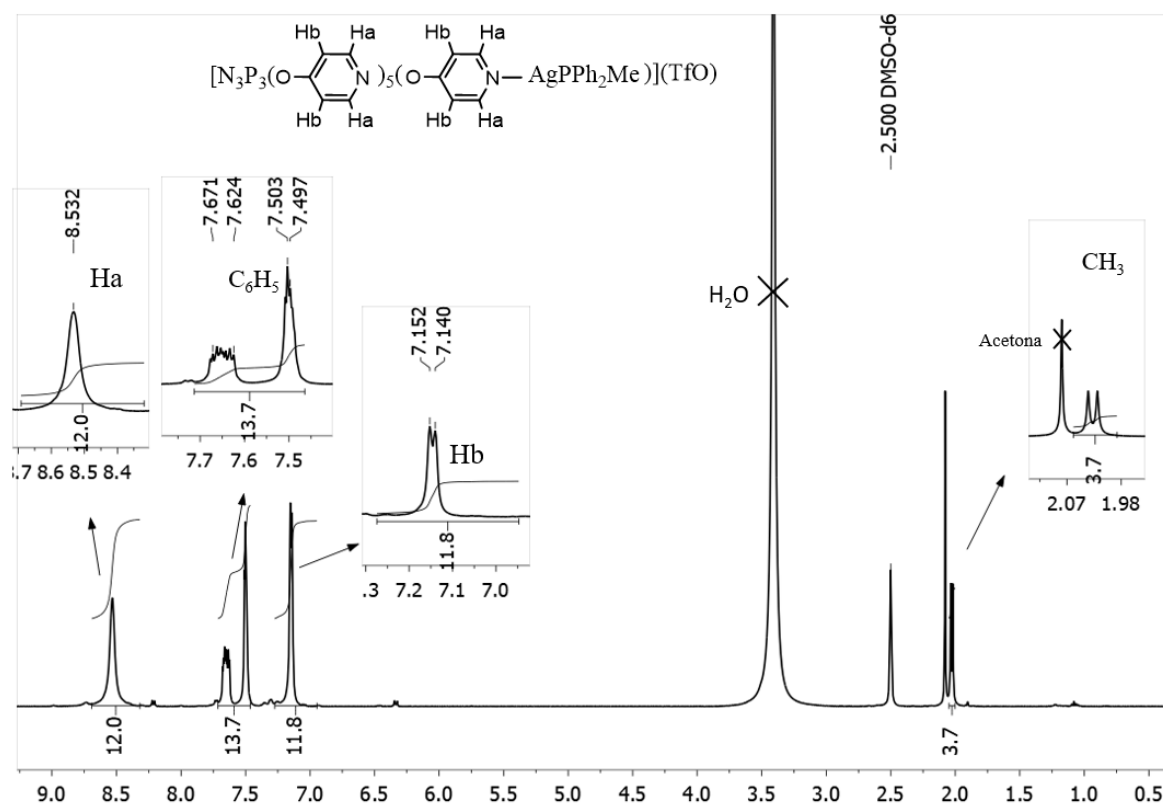
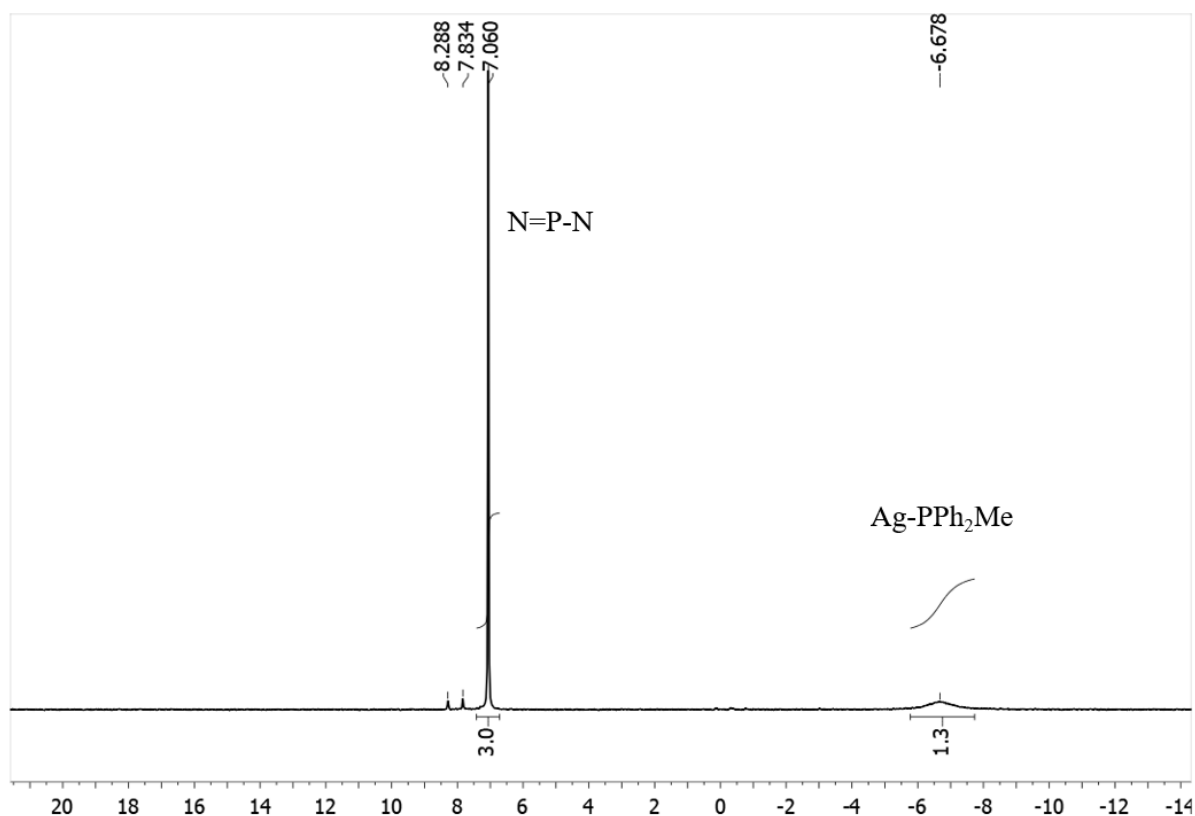
Estudio de estabilidad:



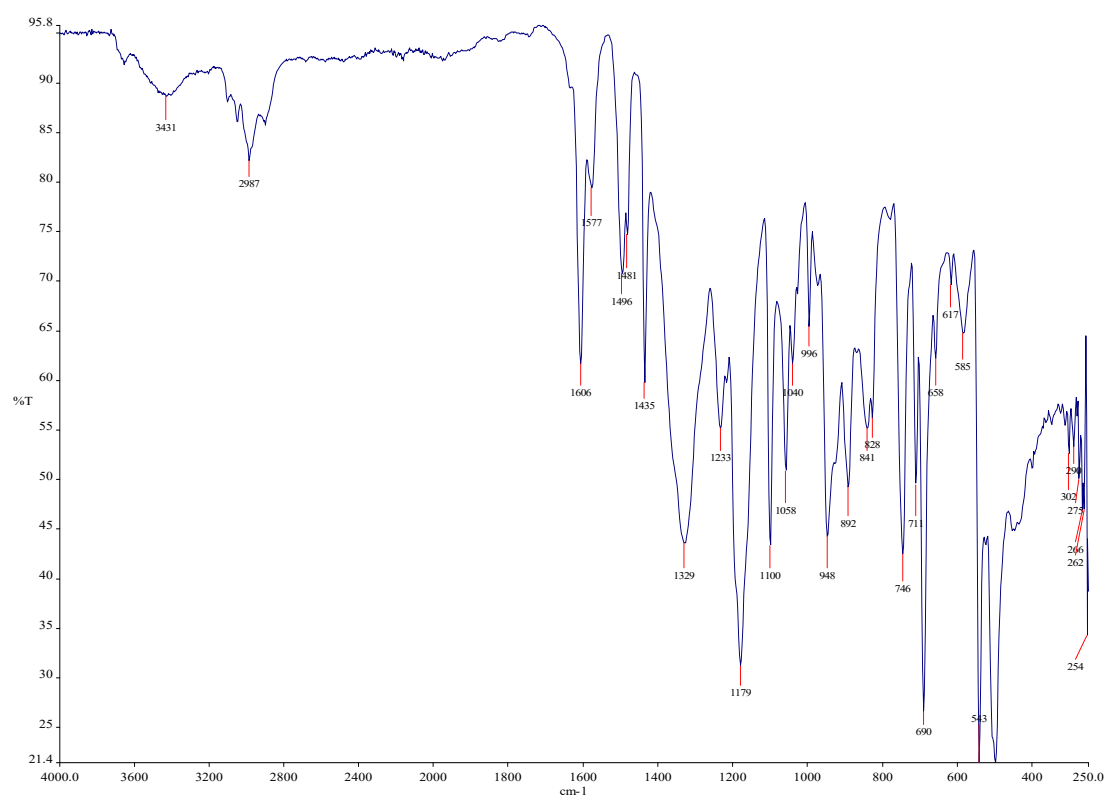
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{py})_5(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})](\text{TfO})$ (**3**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente



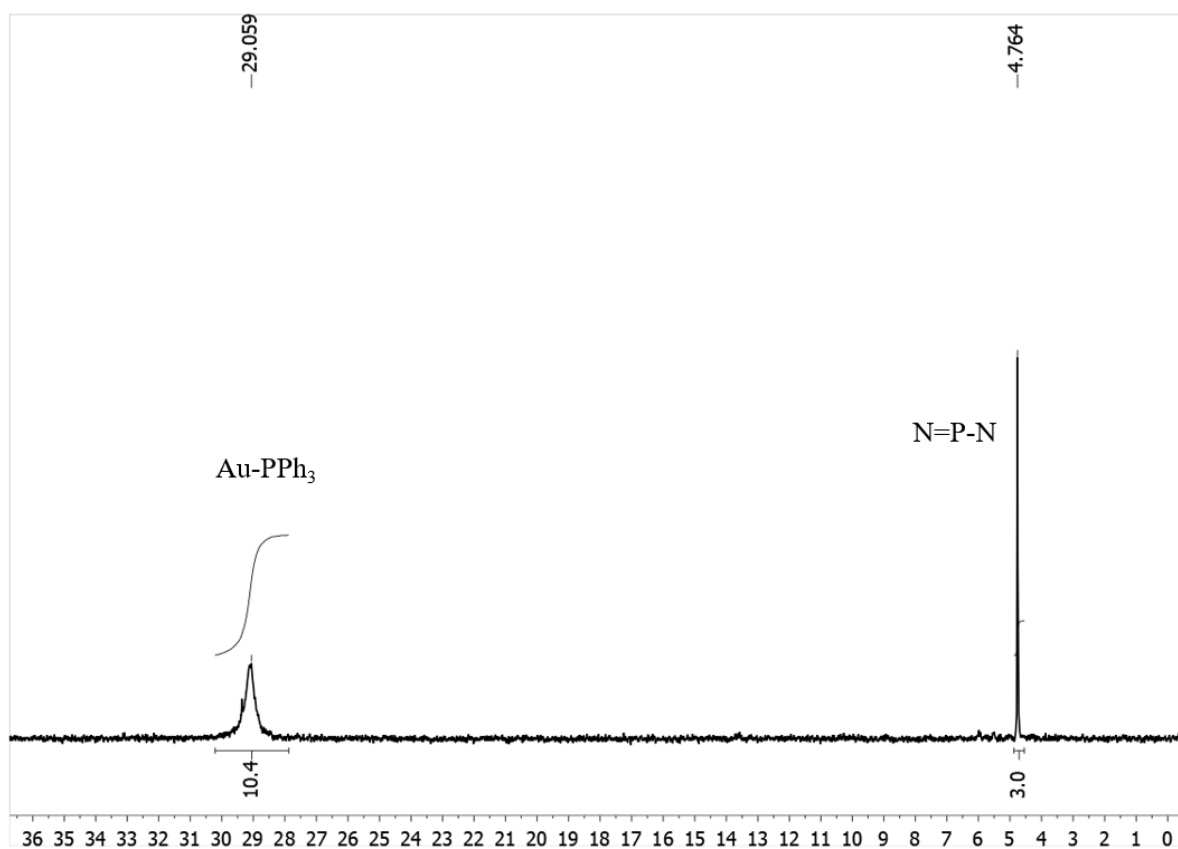
Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{py})_5(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})](\text{TfO})$ (**3**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente



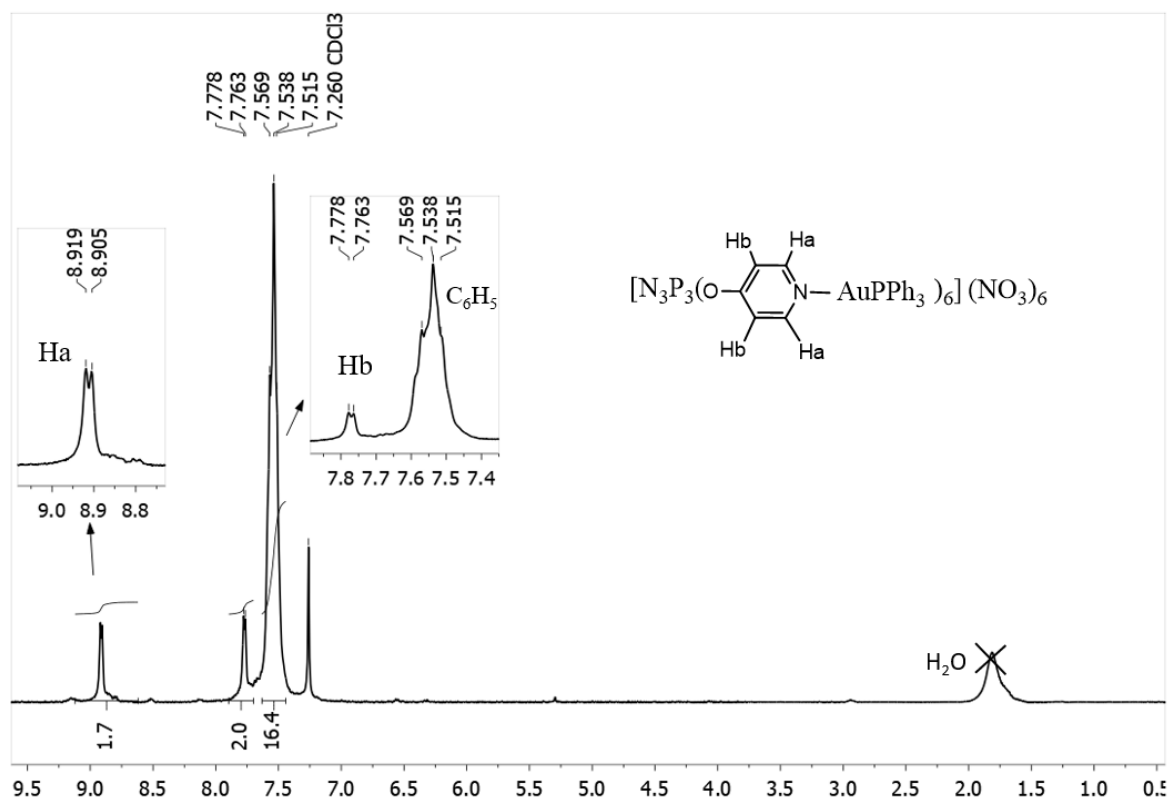
[G0-(pyAuPPh₃)₆](NO₃)₆ (4)



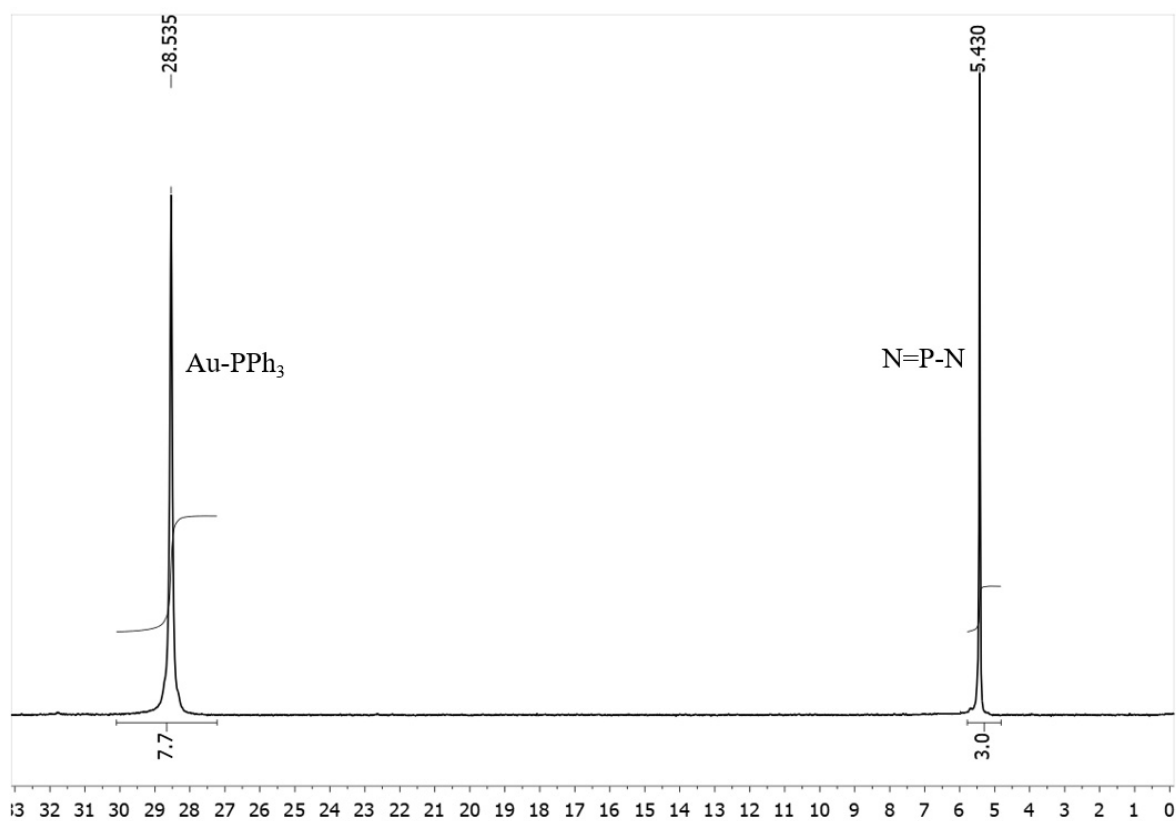
Espectro IR de [G0-(pyAuPPh₃)₆](NO₃)₆ (4)



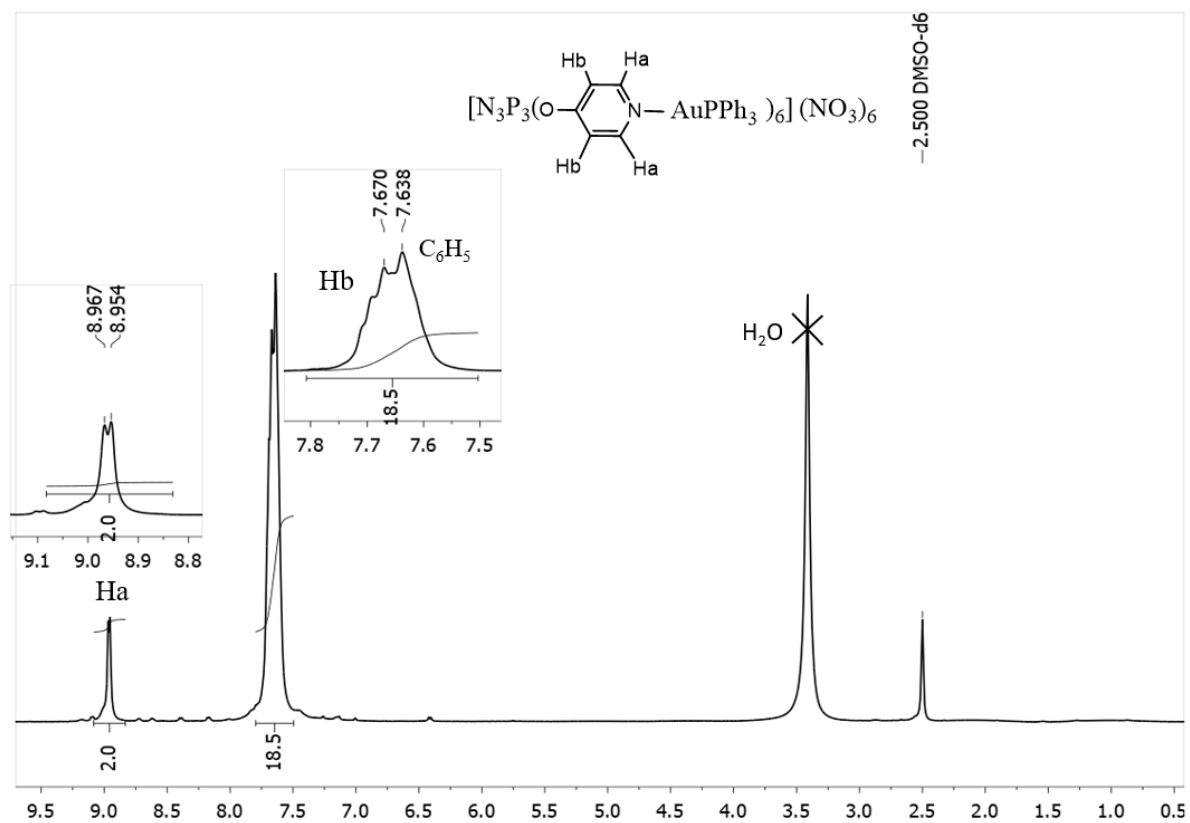
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de [G0-(pyAuPPh₃)₆](NO₃)₆ (4) en $CDCl_3$



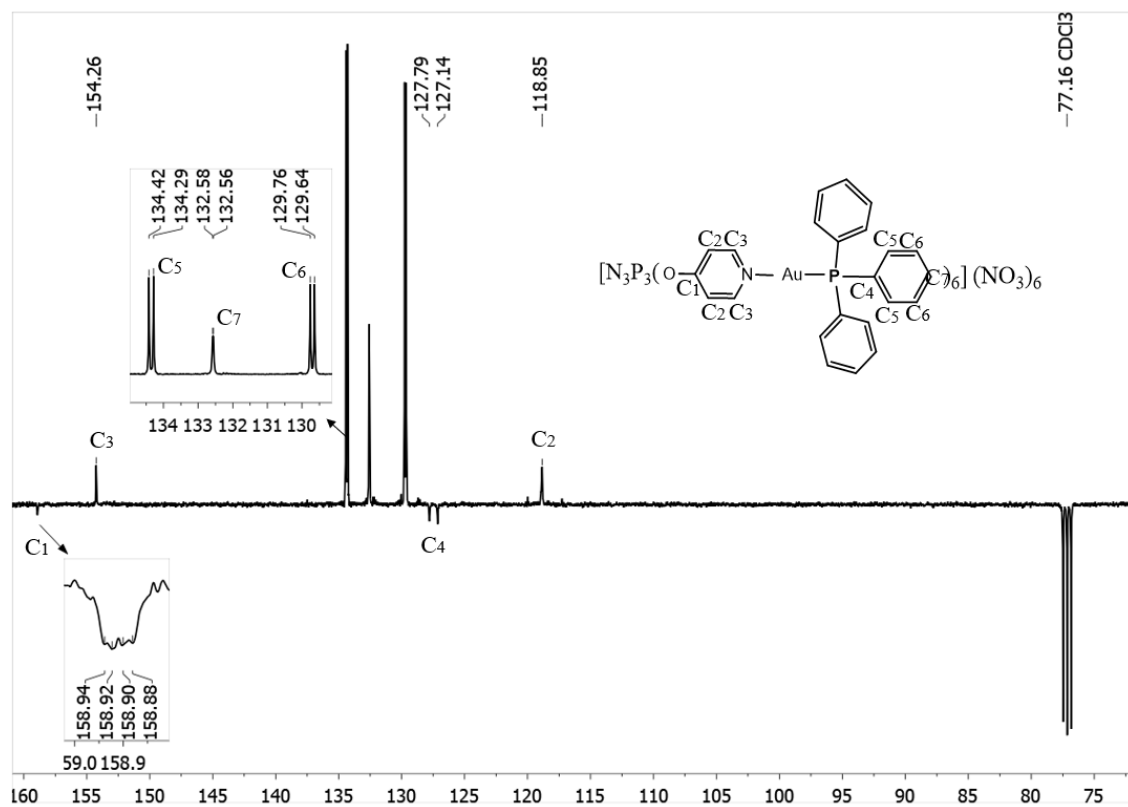
Espectro 1H RMN de $[G0-(pyAuPPh_3)_6](NO_3)_6$ (**4**) en $CDCl_3$



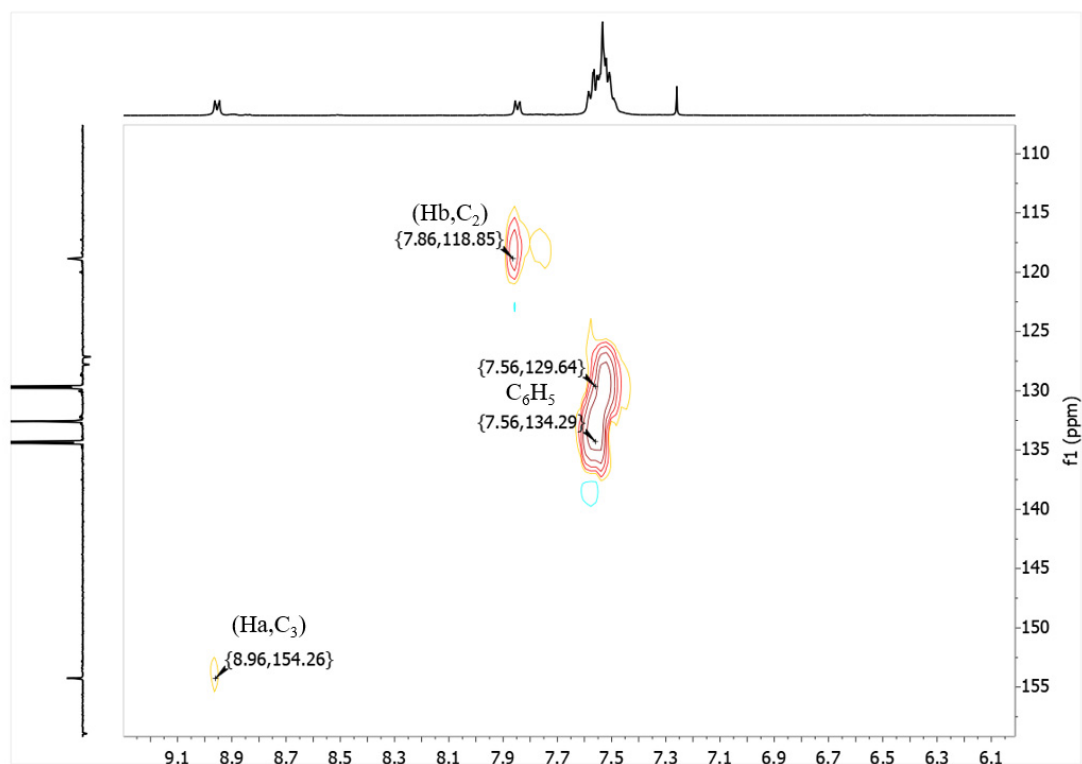
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G0-(pyAuPPh_3)_6](NO_3)_6$ (**4**) en $(CD_3)_2SO$



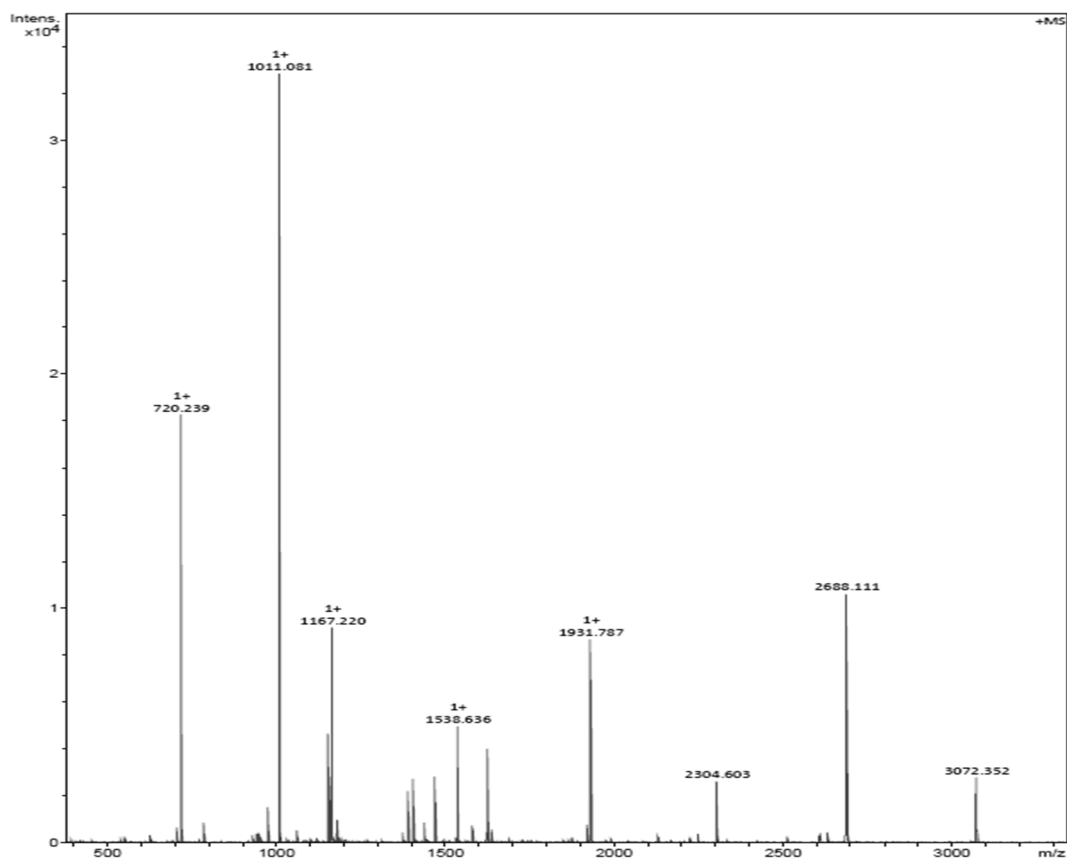
Espectro 1H RMN de $[G0-(pyAuPPh_3)_6](NO_3)_6$ (**4**) en $(CD_3)_2SO$



Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G0-(pyAuPPh_3)_6](NO_3)_6$ (**4**) en $CDCl_3$

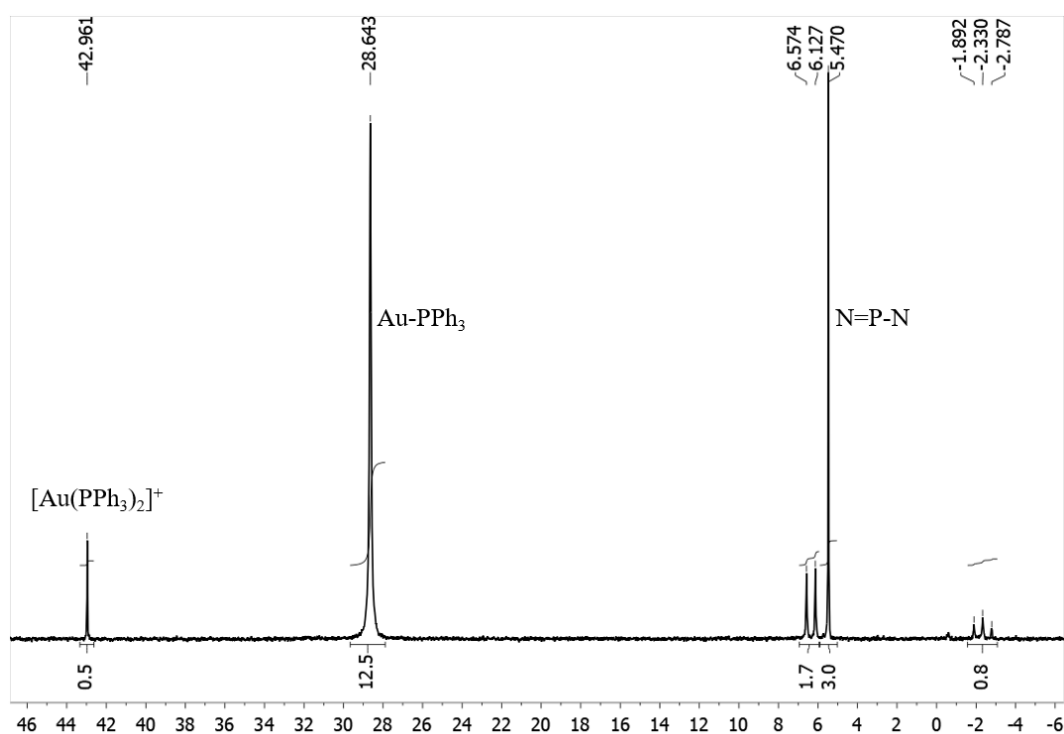


Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**) en CDCl_3

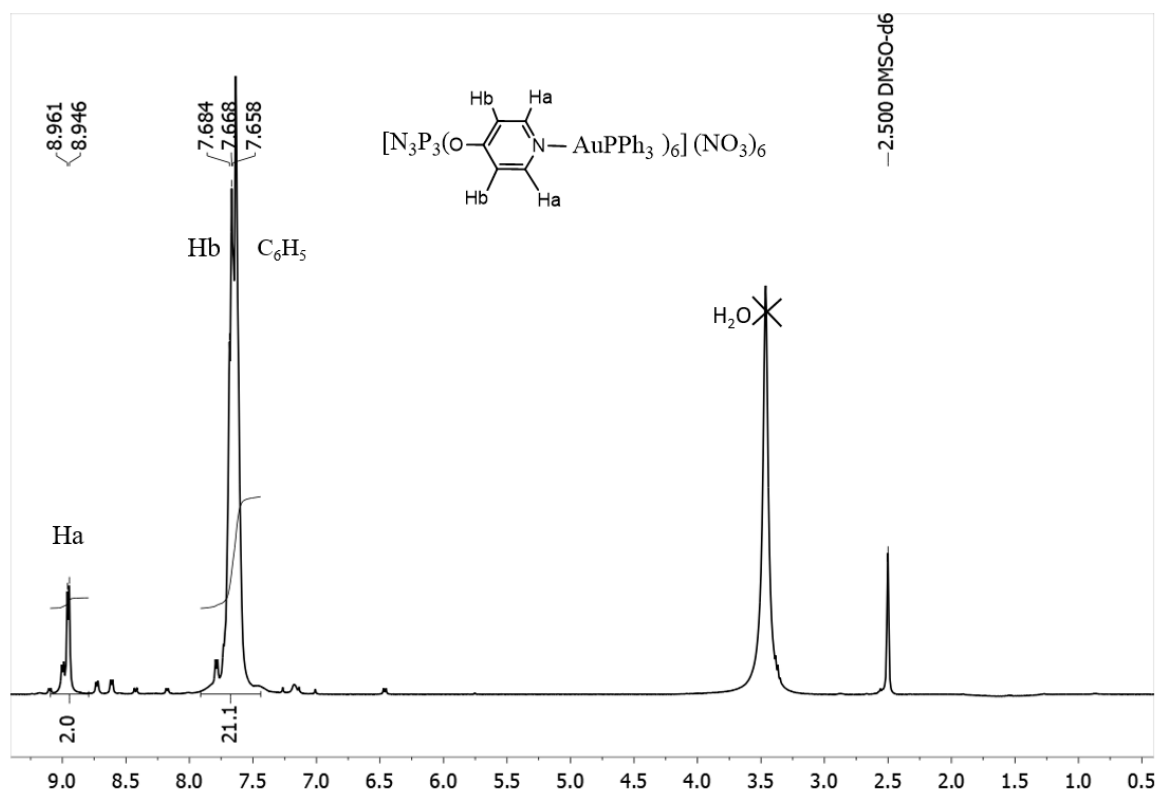


Espectro MS (MALDI-TOF, DCTB, método reflector) de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**)

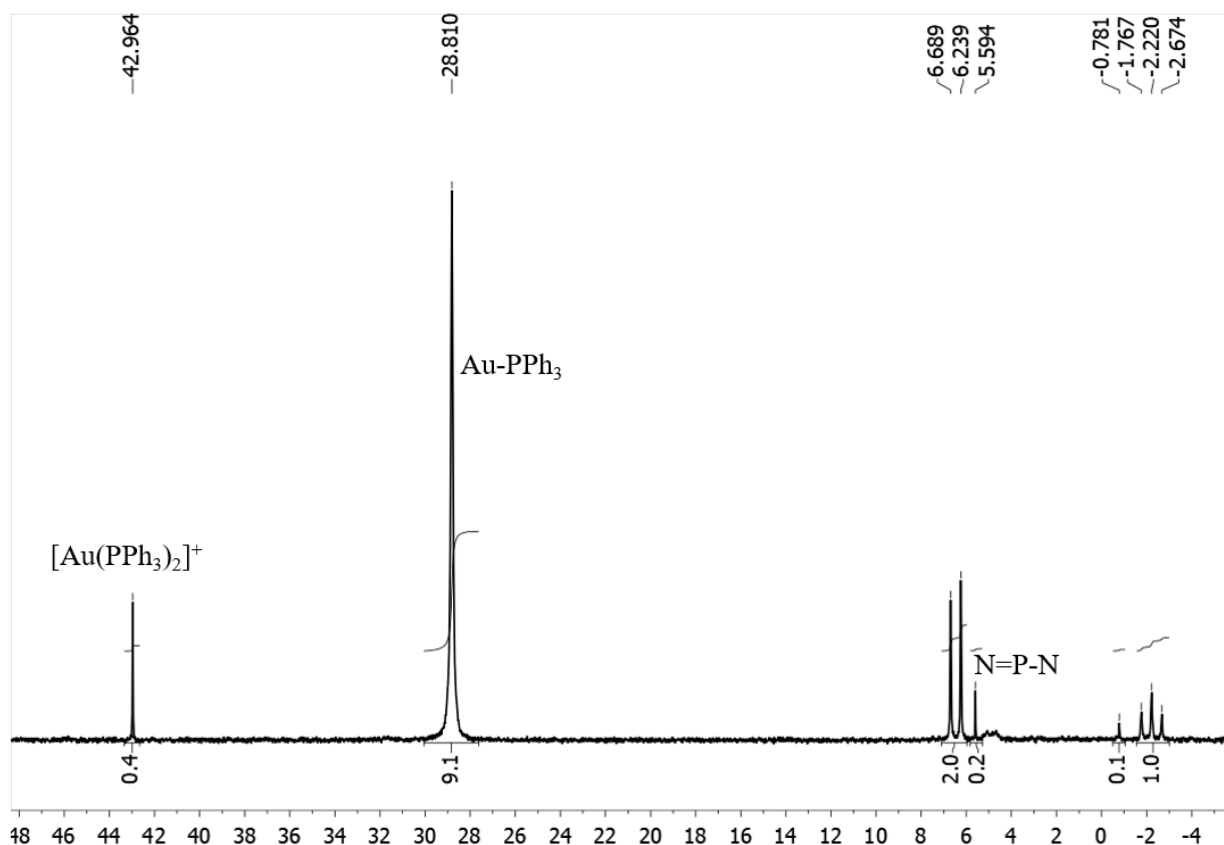
Estudio de estabilidad:



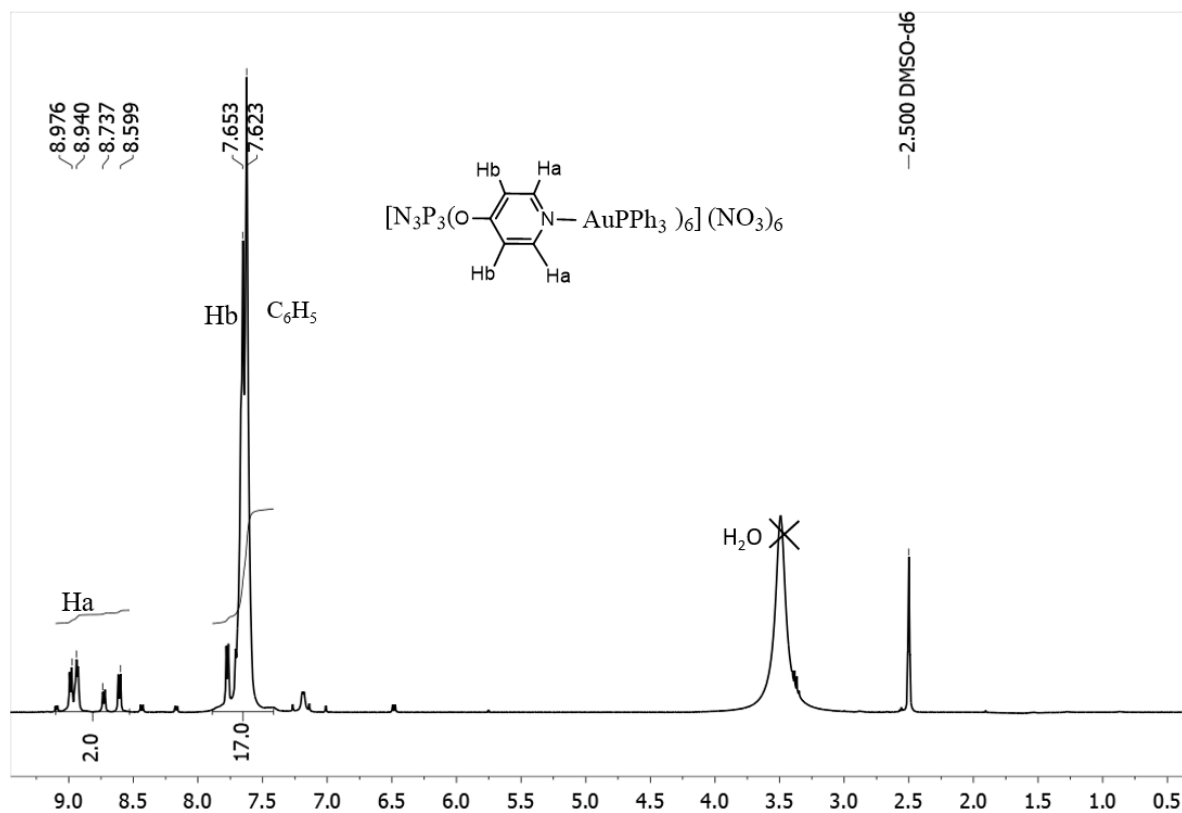
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 24h a T^a ambiente



Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 24h a T^a ambiente

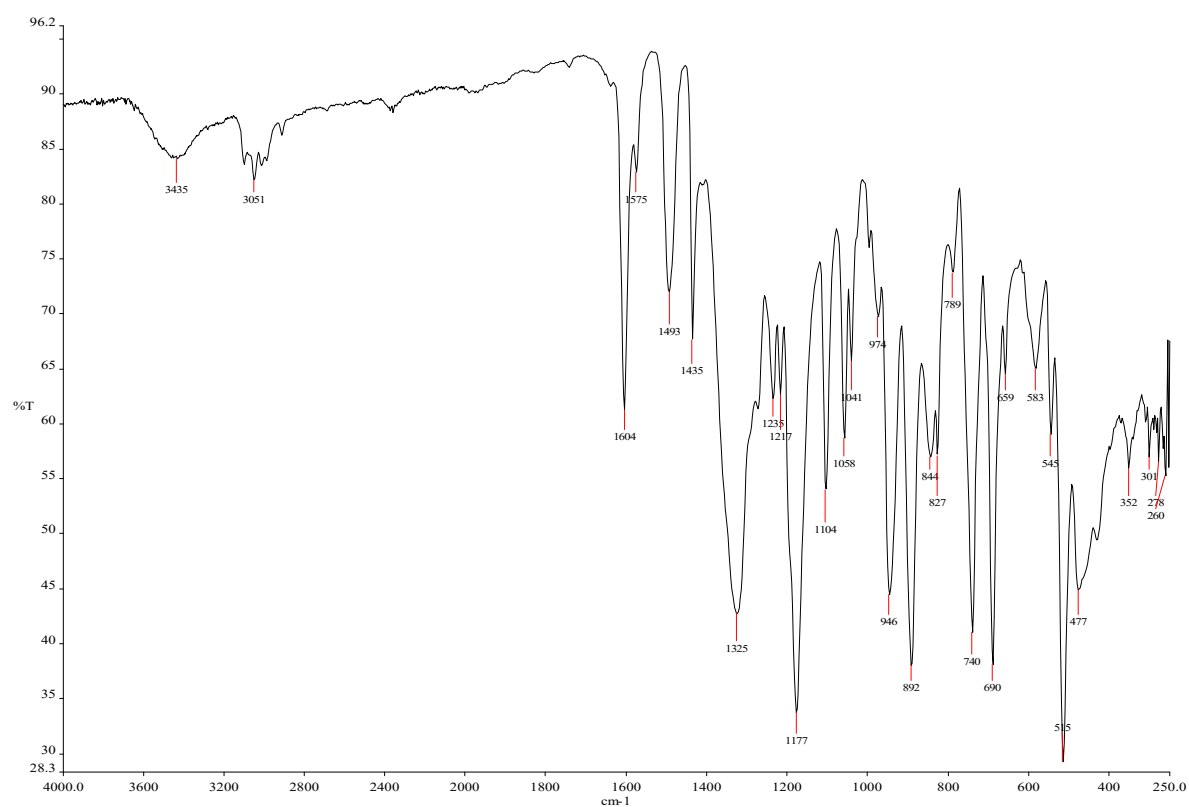


Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

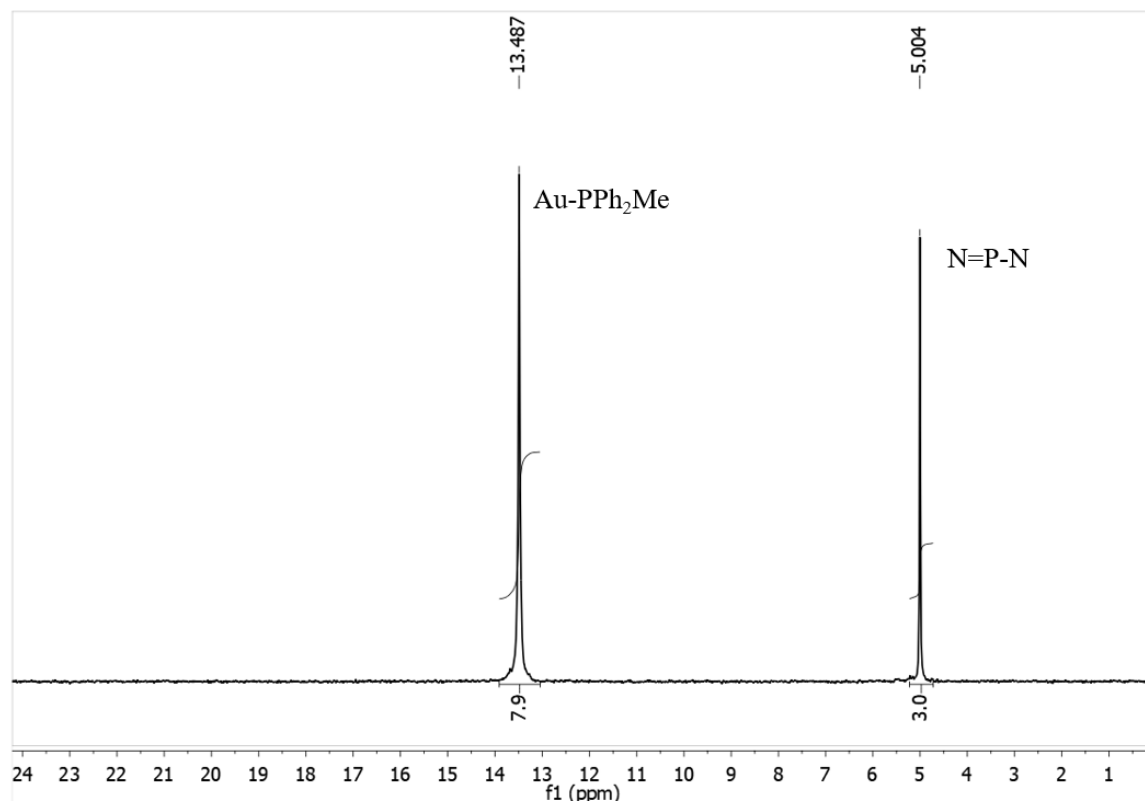


Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_3)_6](\text{NO}_3)_6$ (**4**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

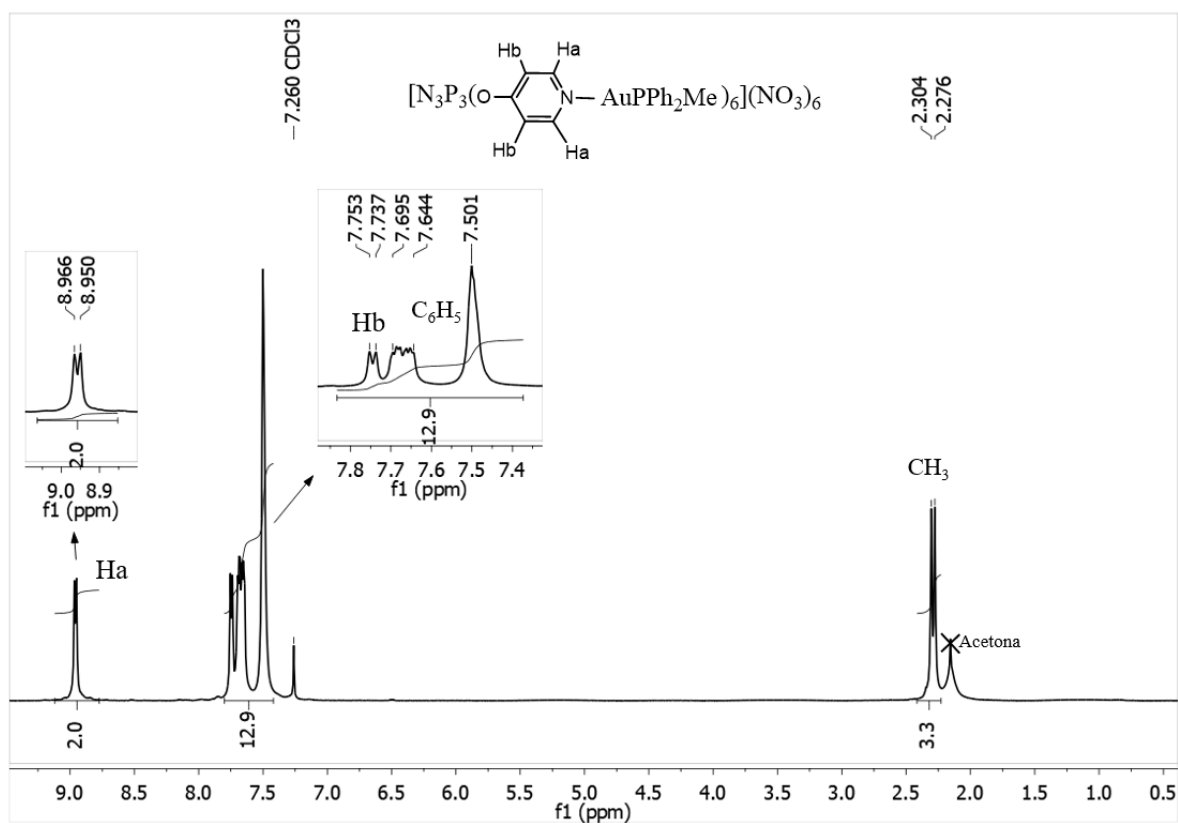
[G0-(pyAuPPh₂Me)₆](NO₃)₆ (5)



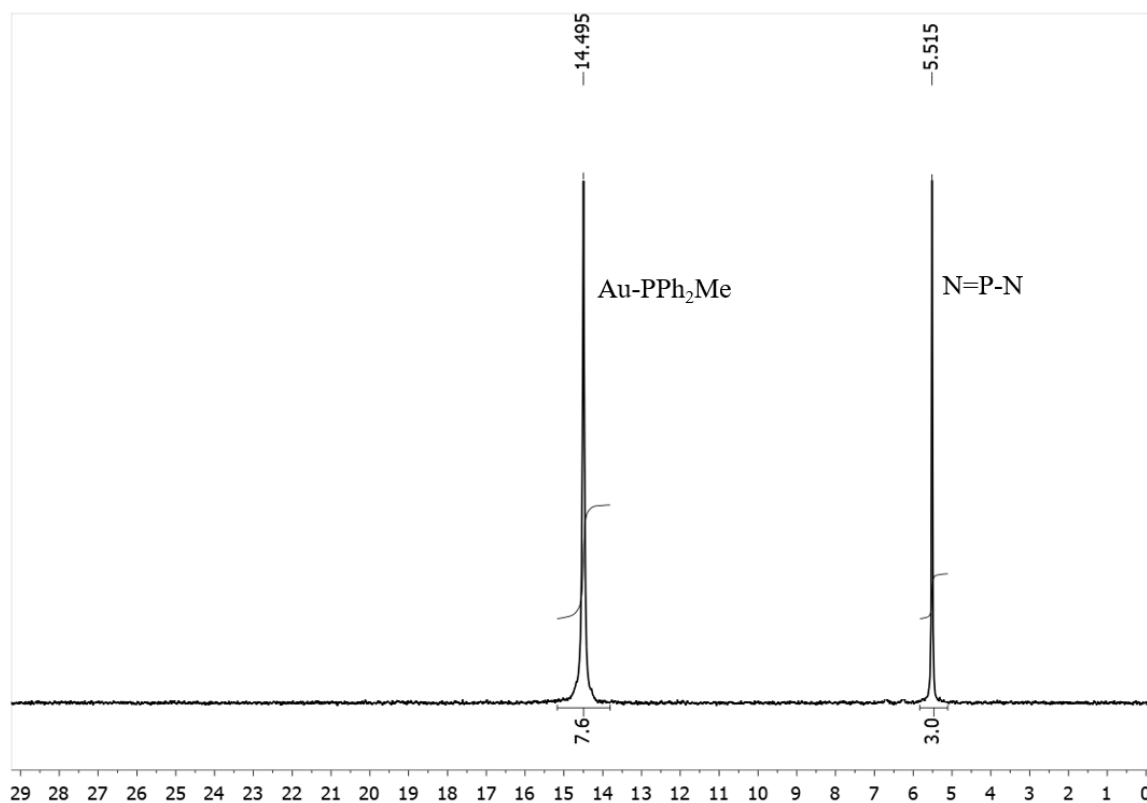
Espectro IR de [G0-(pyAuPPh₂Me)₆](NO₃)₆ (5)



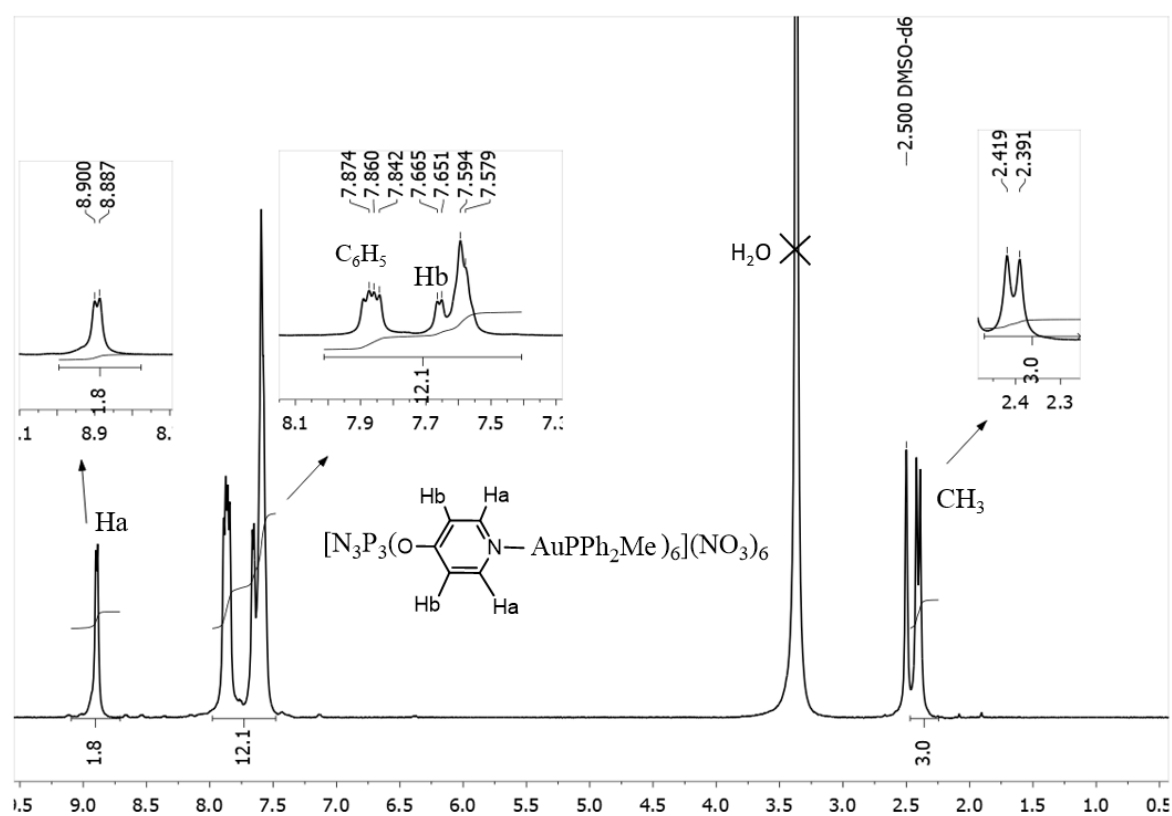
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de [G0-(pyAuPPh₂Me)₆](NO₃)₆ (5) en CDCl_3



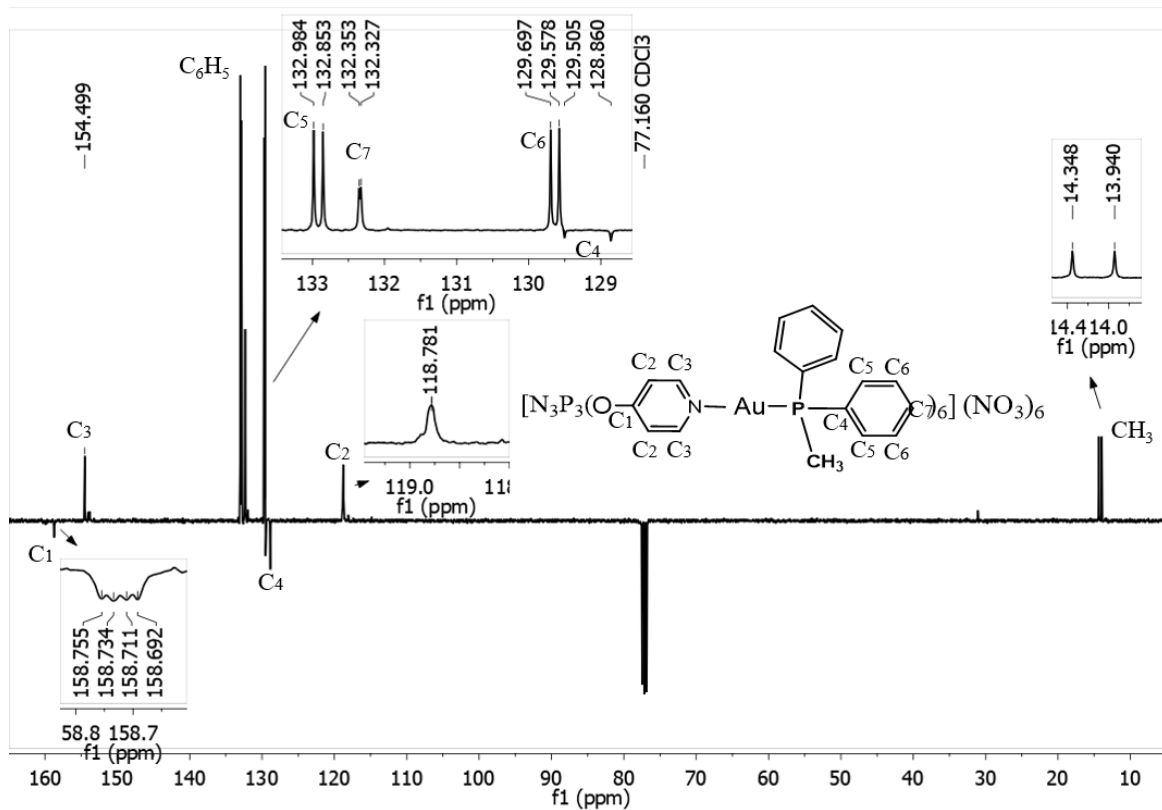
Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en CDCl_3



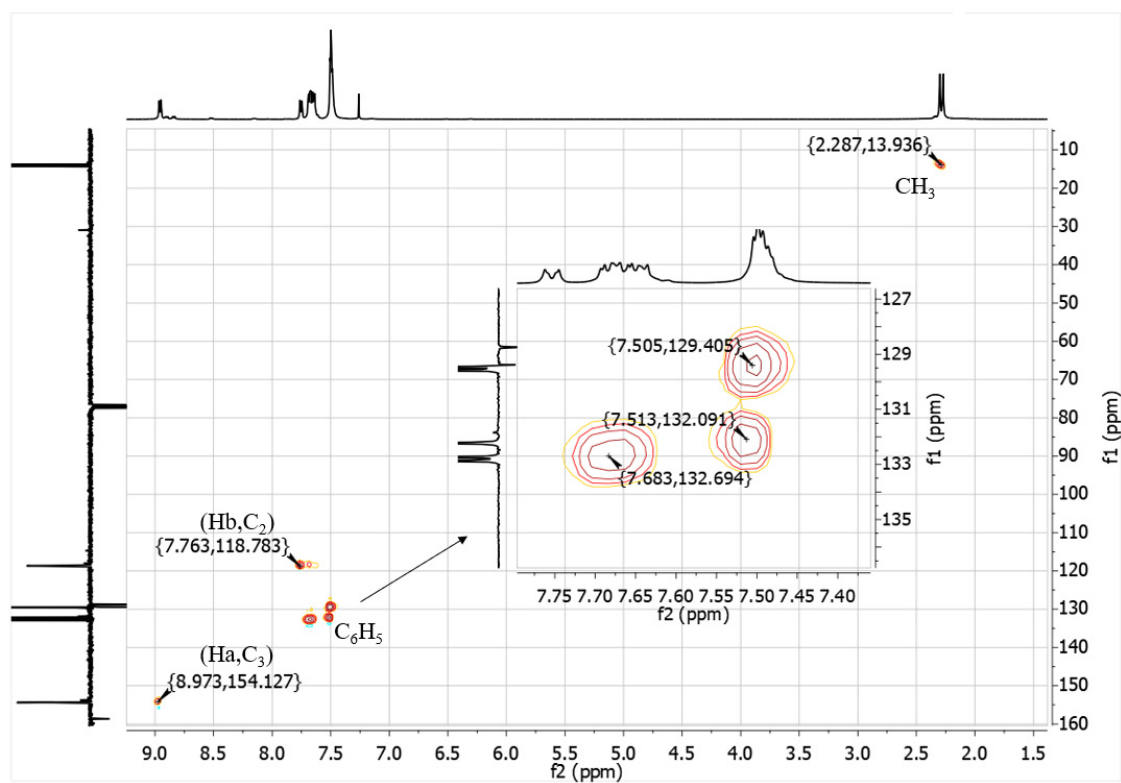
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



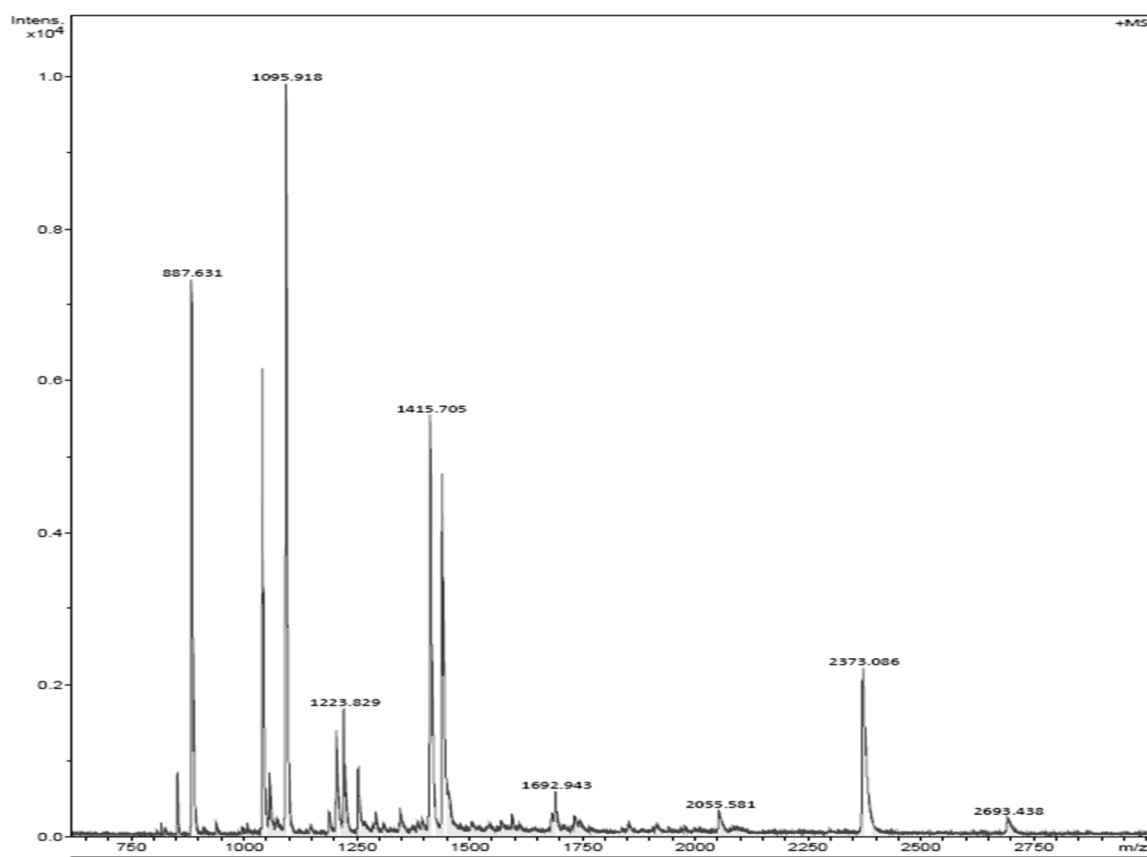
Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (APT) de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en CDCl_3

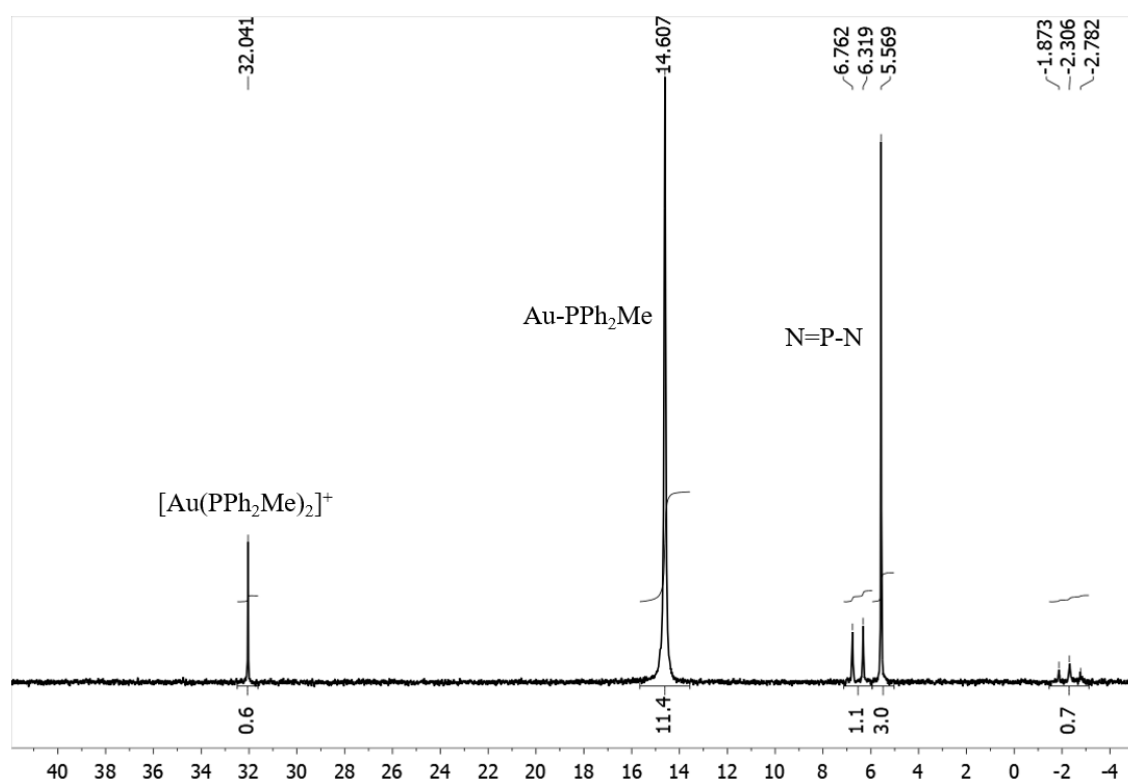


Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en CDCl_3

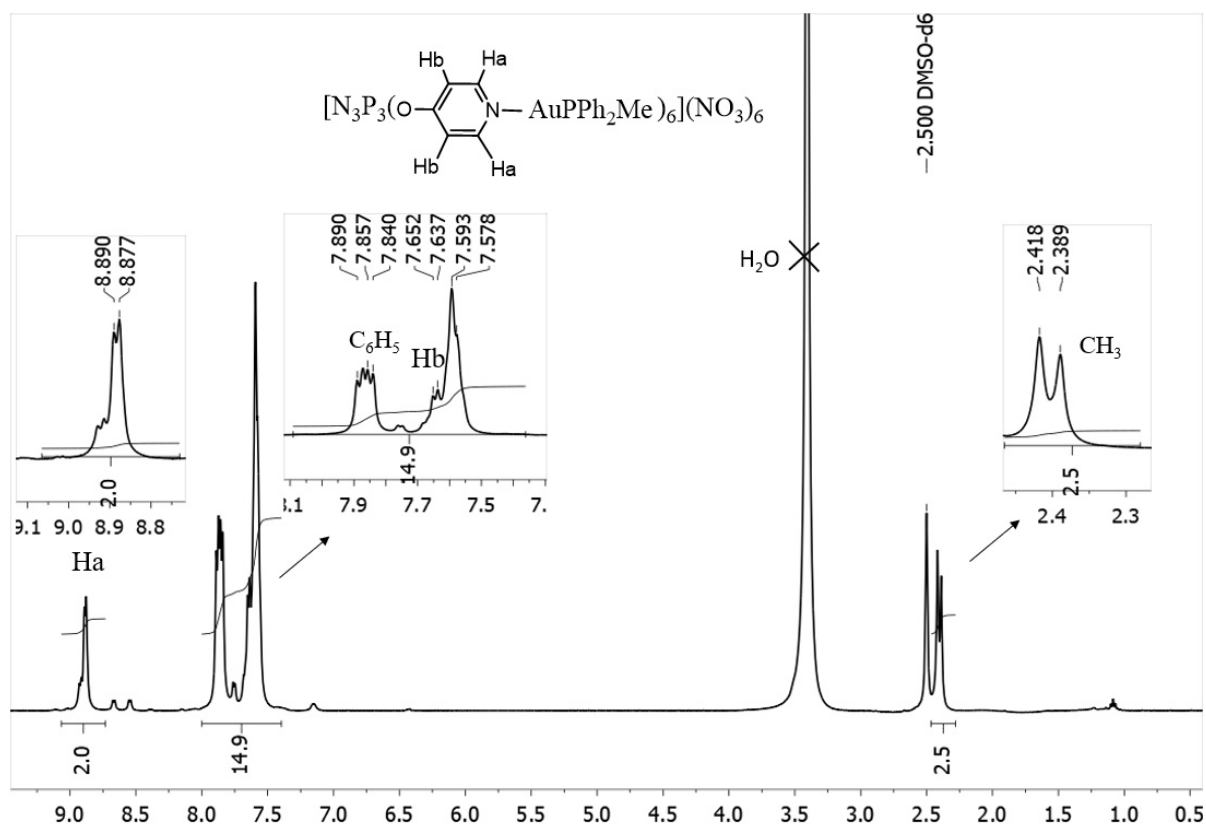


Espectro MS (MALDI-TOF, DCTB, método reflector) de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**)

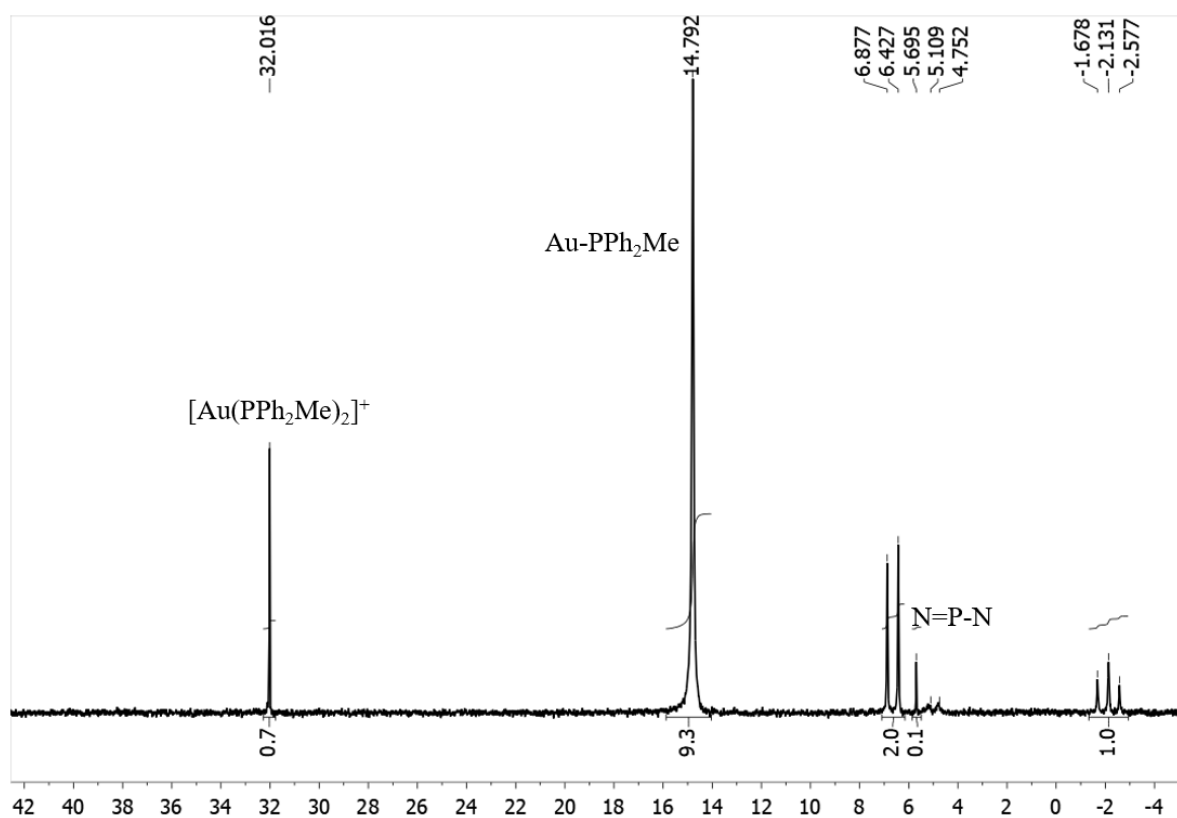
Estudio de estabilidad:



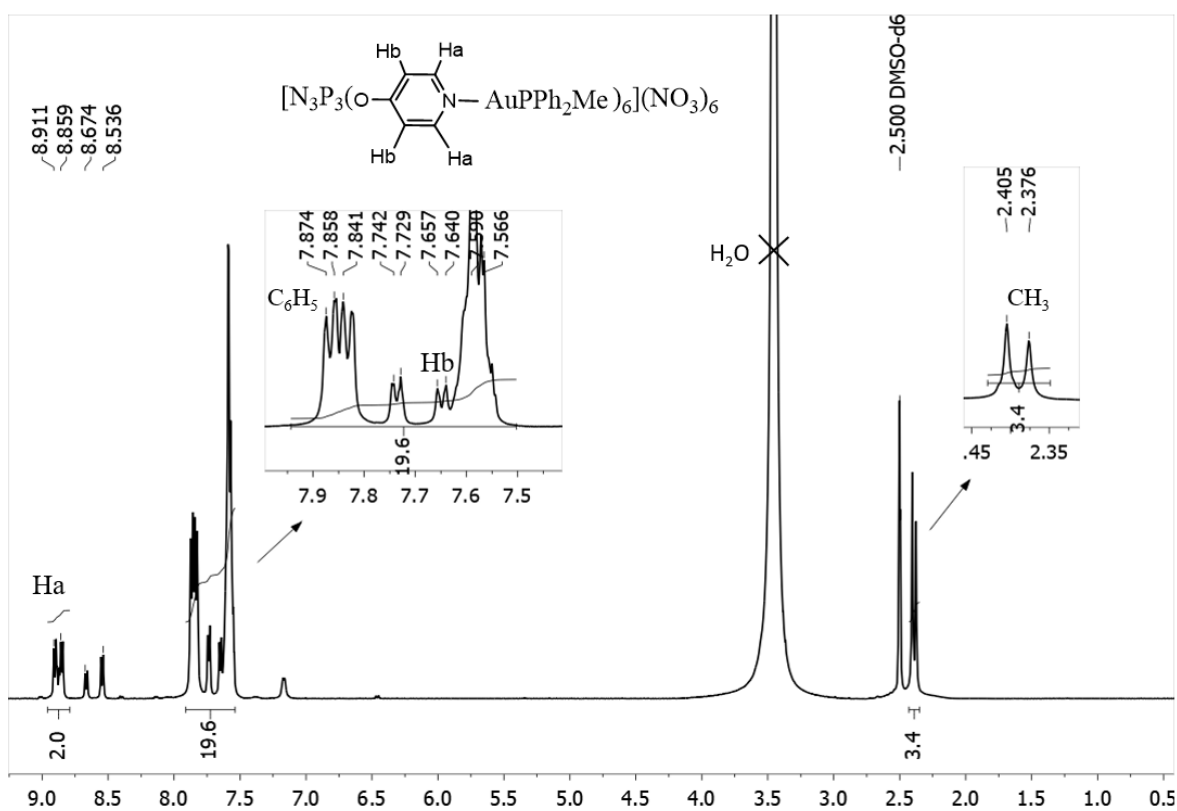
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 24h a T^a ambiente



Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 24h a T^a ambiente

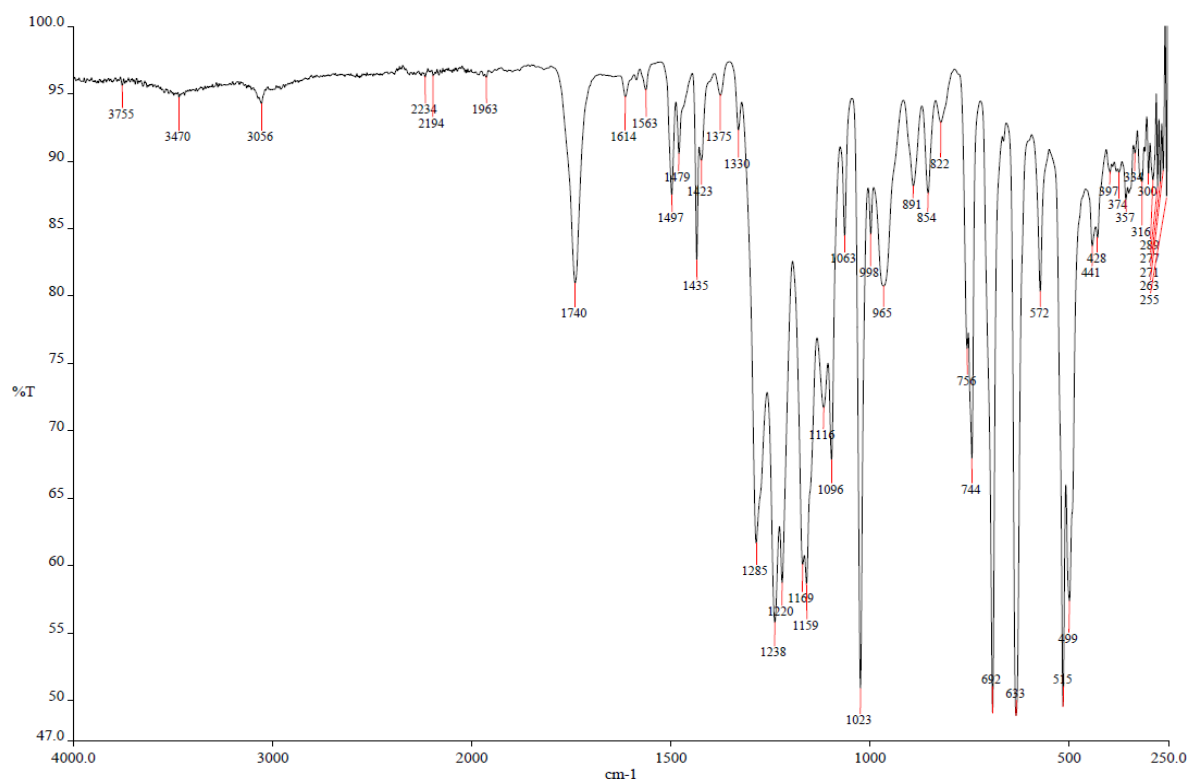


Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

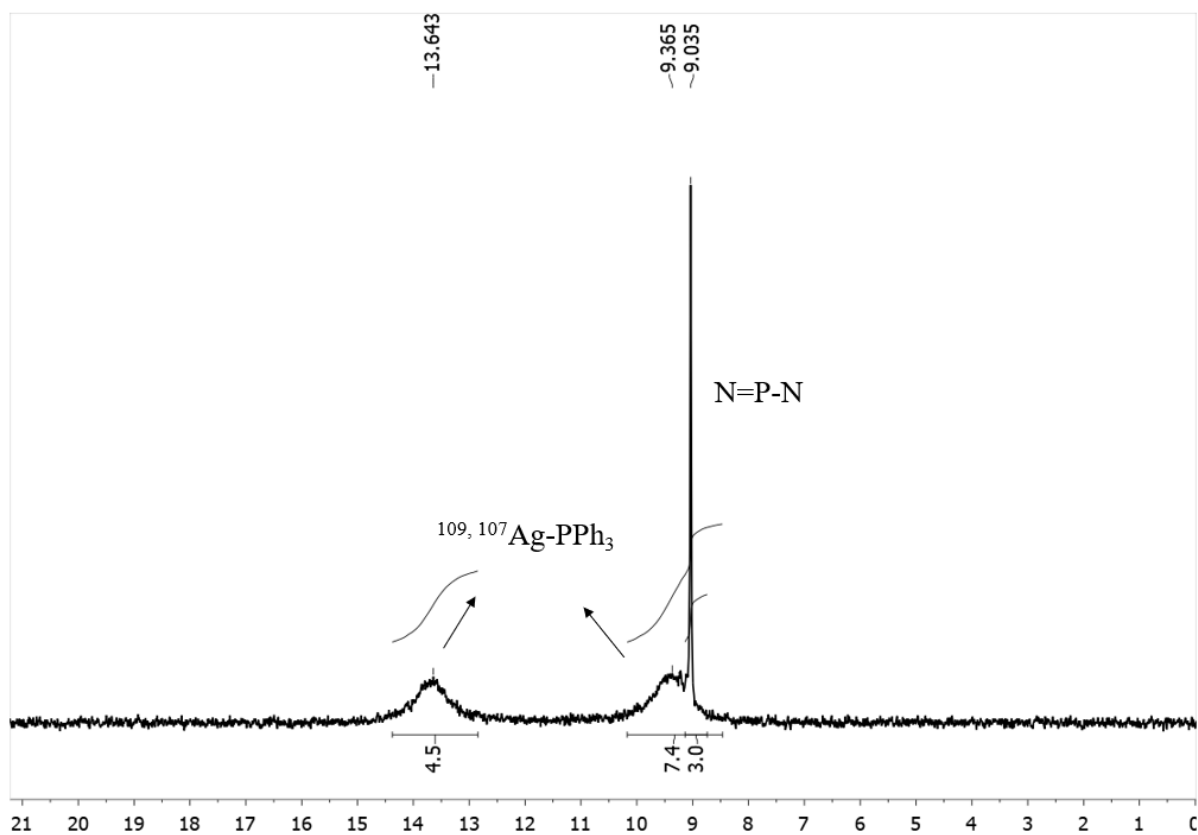


Espectro ^1H RMN de $[\text{G0}-(\text{pyAuPPh}_2\text{Me})_6](\text{NO}_3)_6$ (**5**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 7 días a T^a ambiente

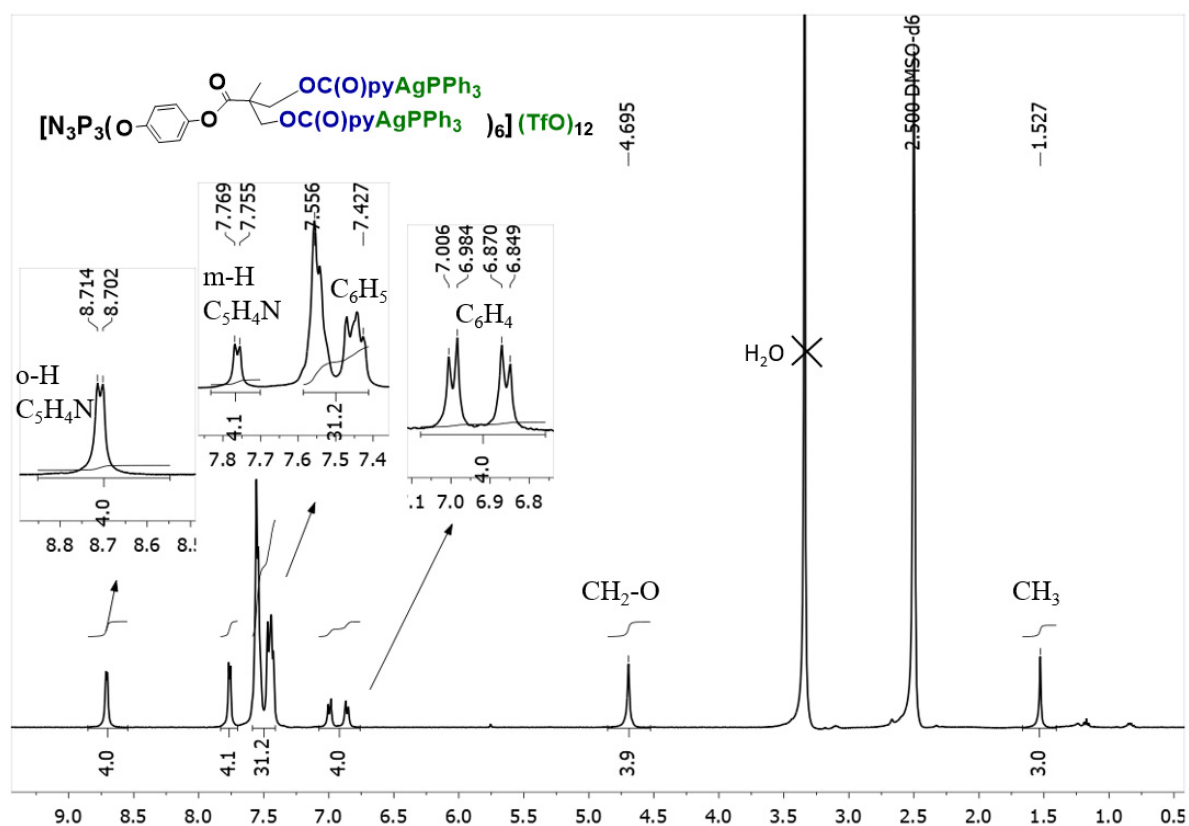
[G1-(pyAgPPh₃)₁₂](TfO)₁₂ (6)



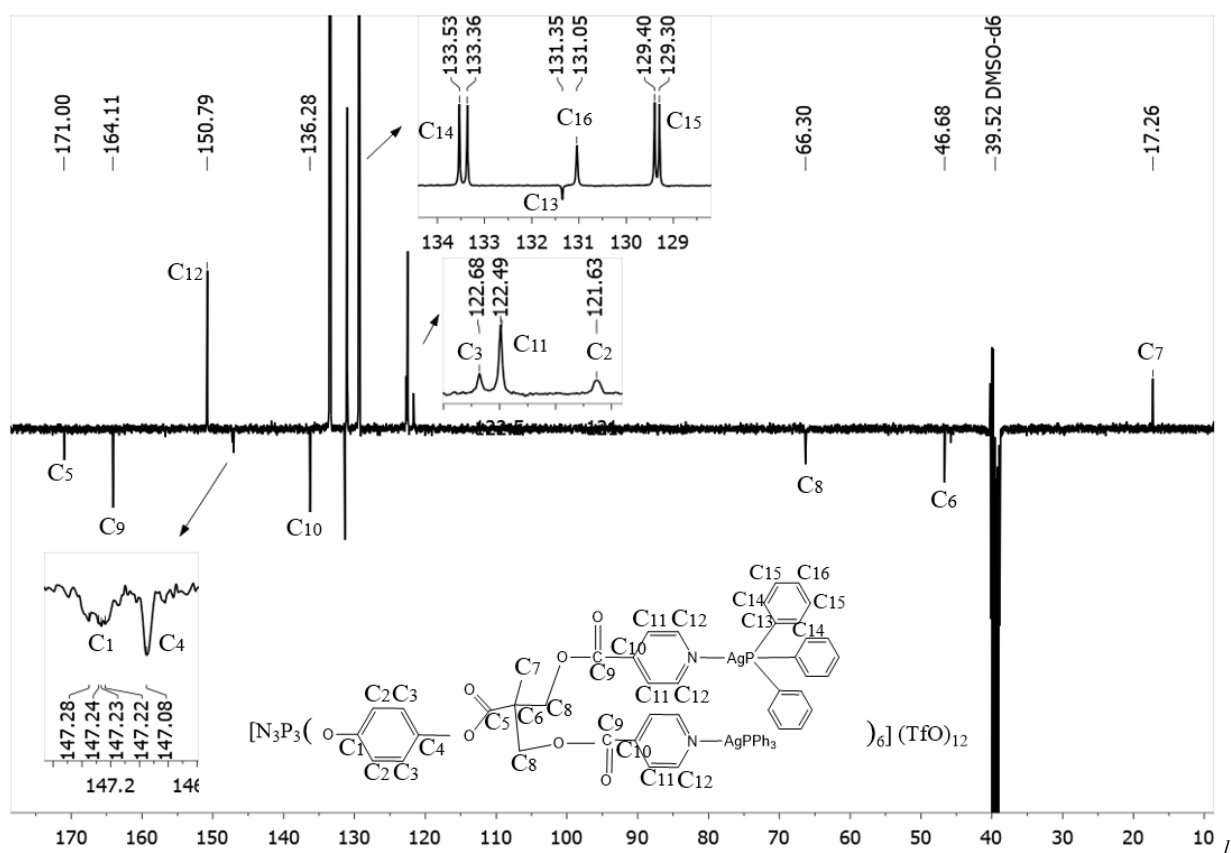
Espectro IR de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (6)



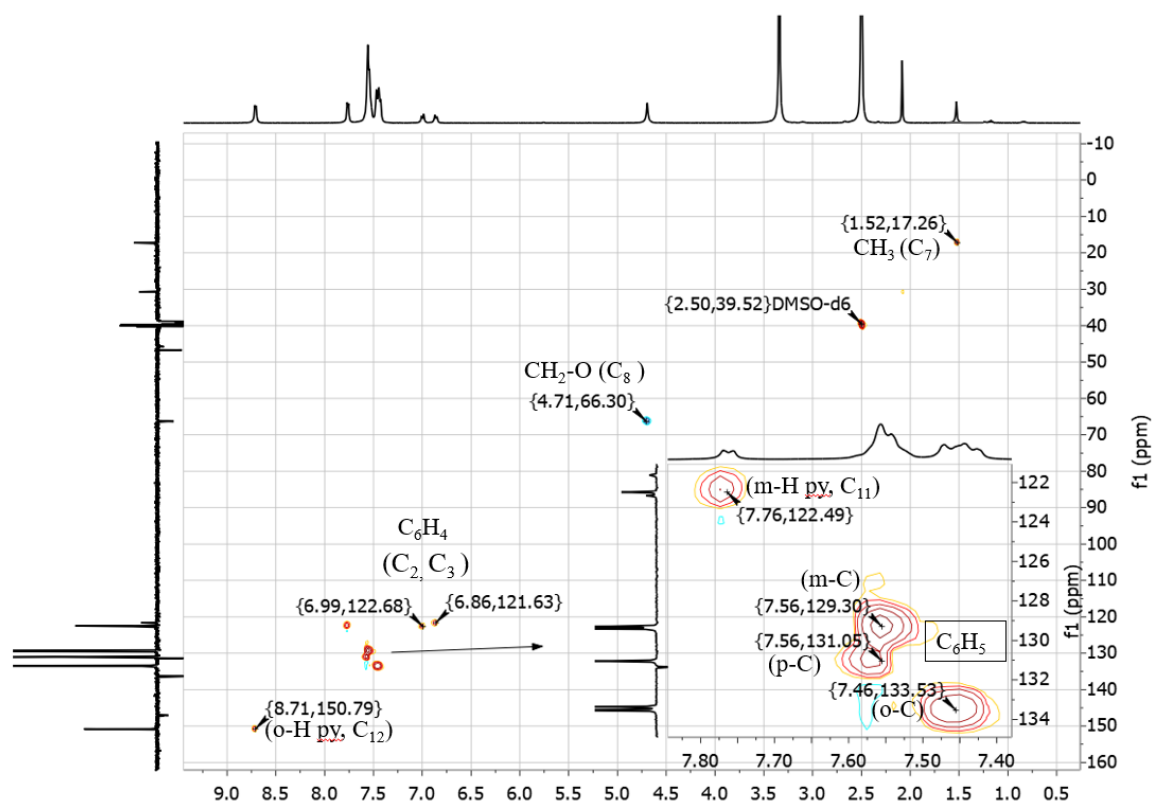
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (6) en $(CD_3)_2SO$



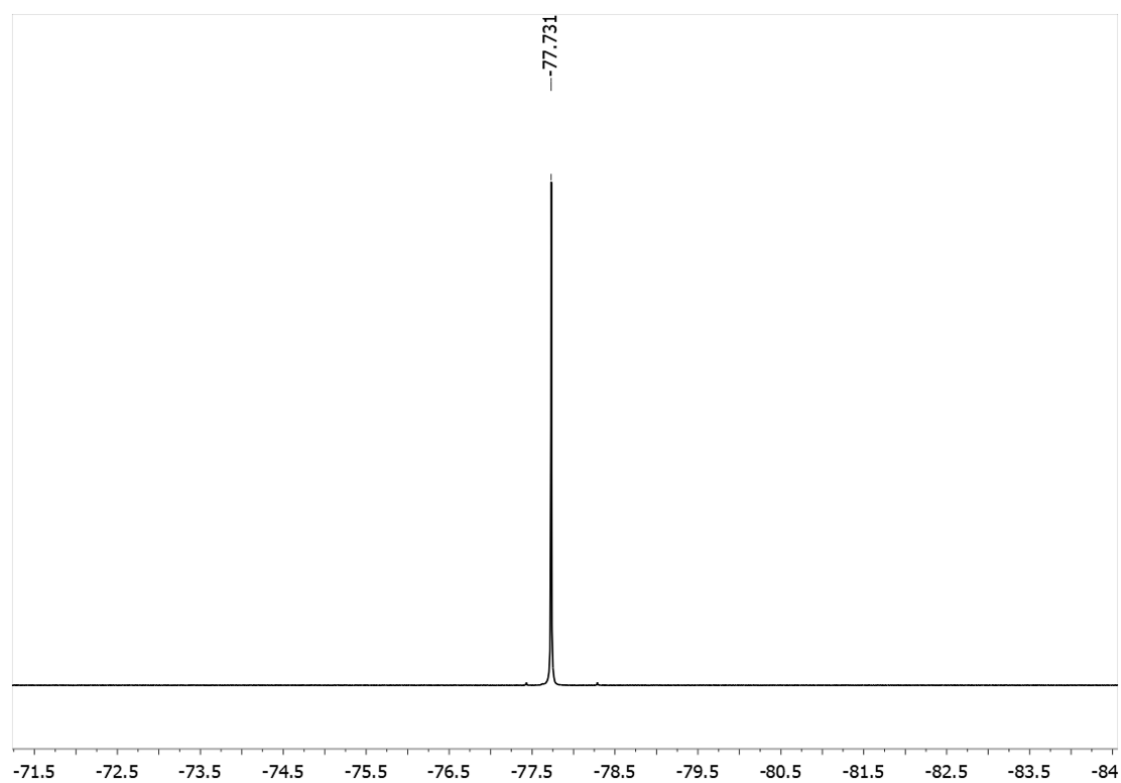
Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) en $(CD_3)_2SO$



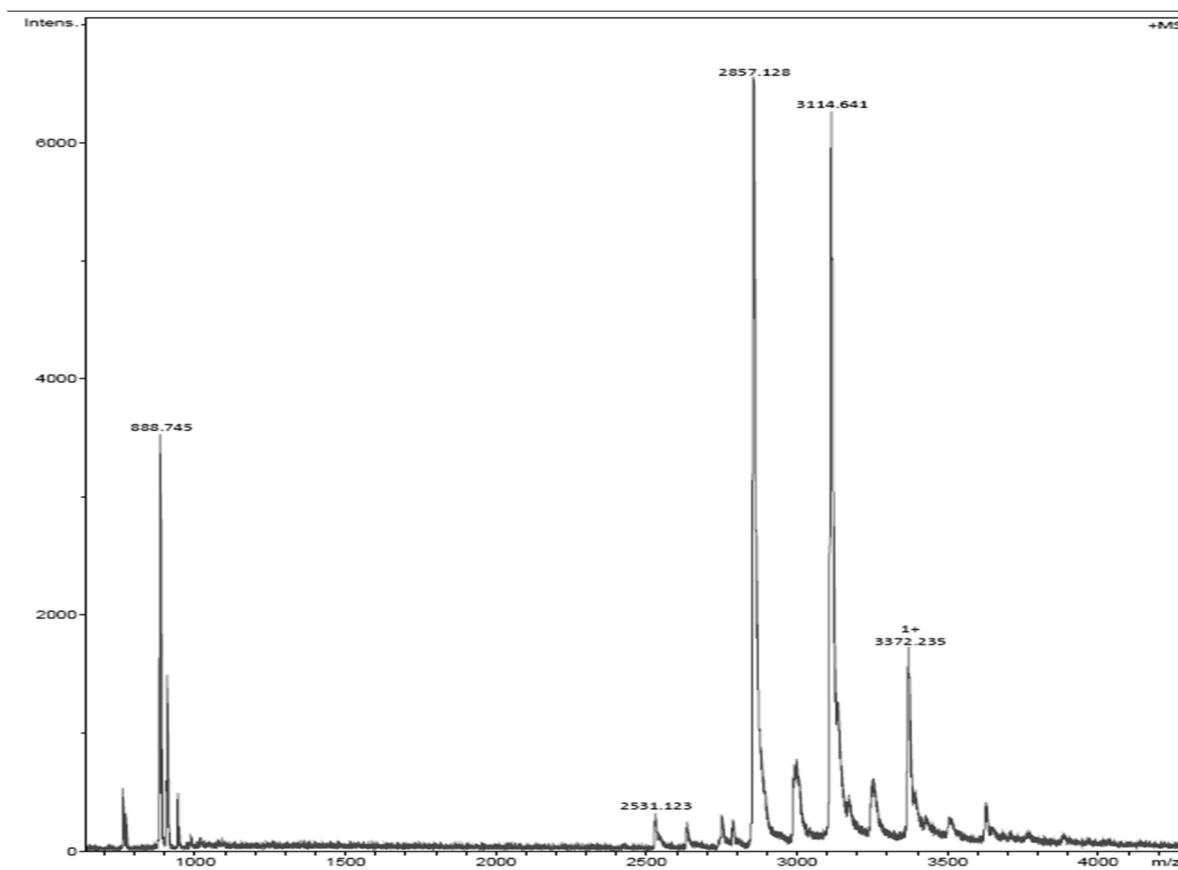
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) en $(CD_3)_2SO$



Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[\text{GI}-(\text{pyAgPPh}_3)_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**6**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

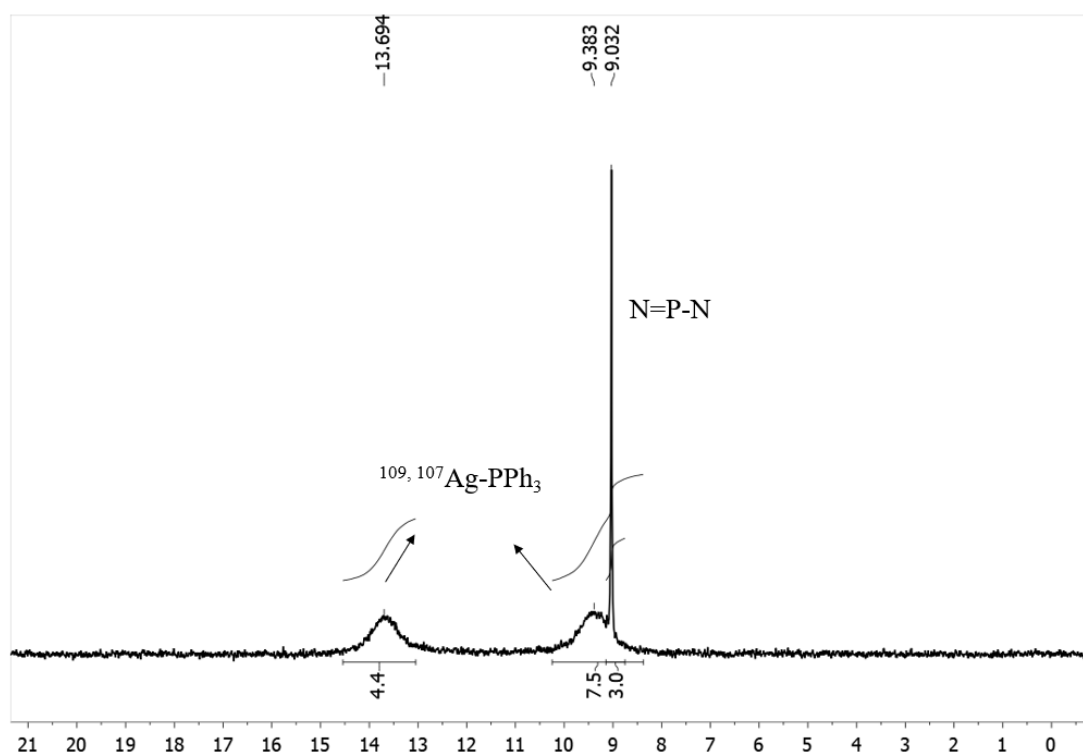


Espectro $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{GI}-(\text{pyAgPPh}_3)_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**6**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

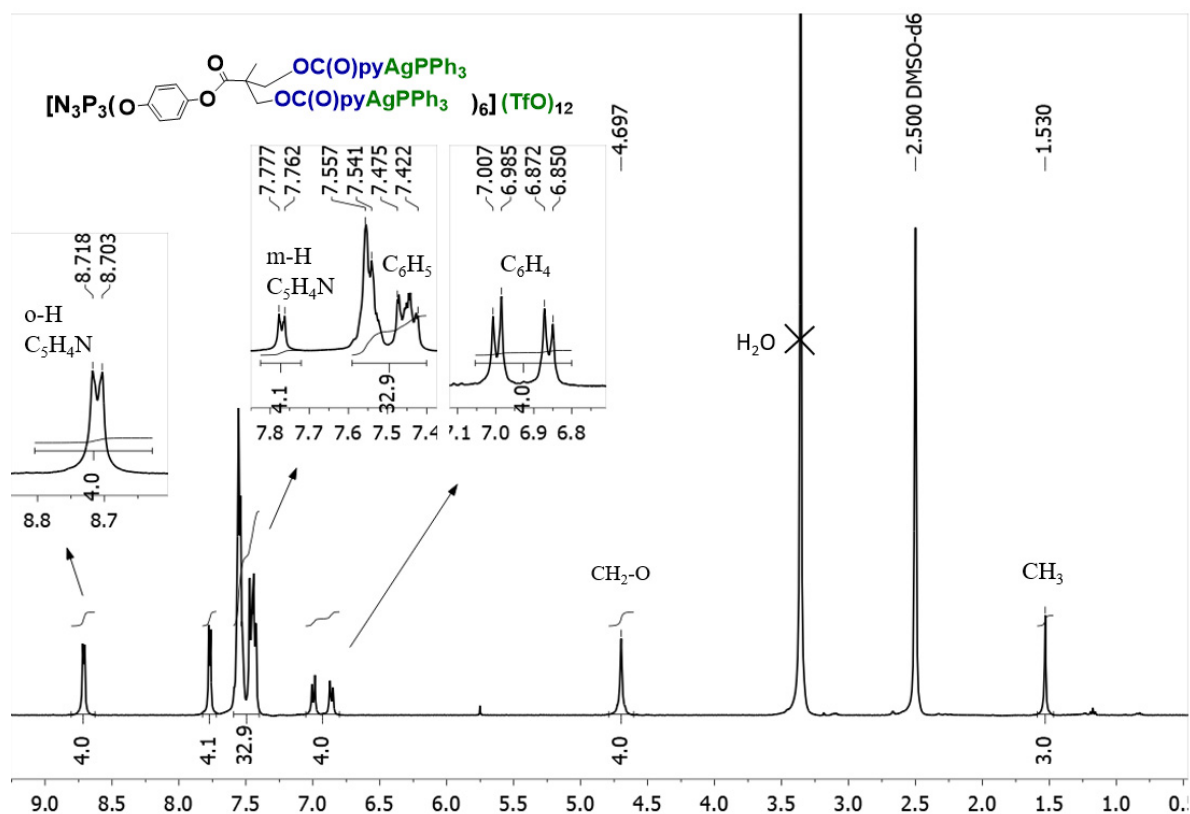


Espectro MS (MALDI-TOF, DCTB, método reflector) de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**)

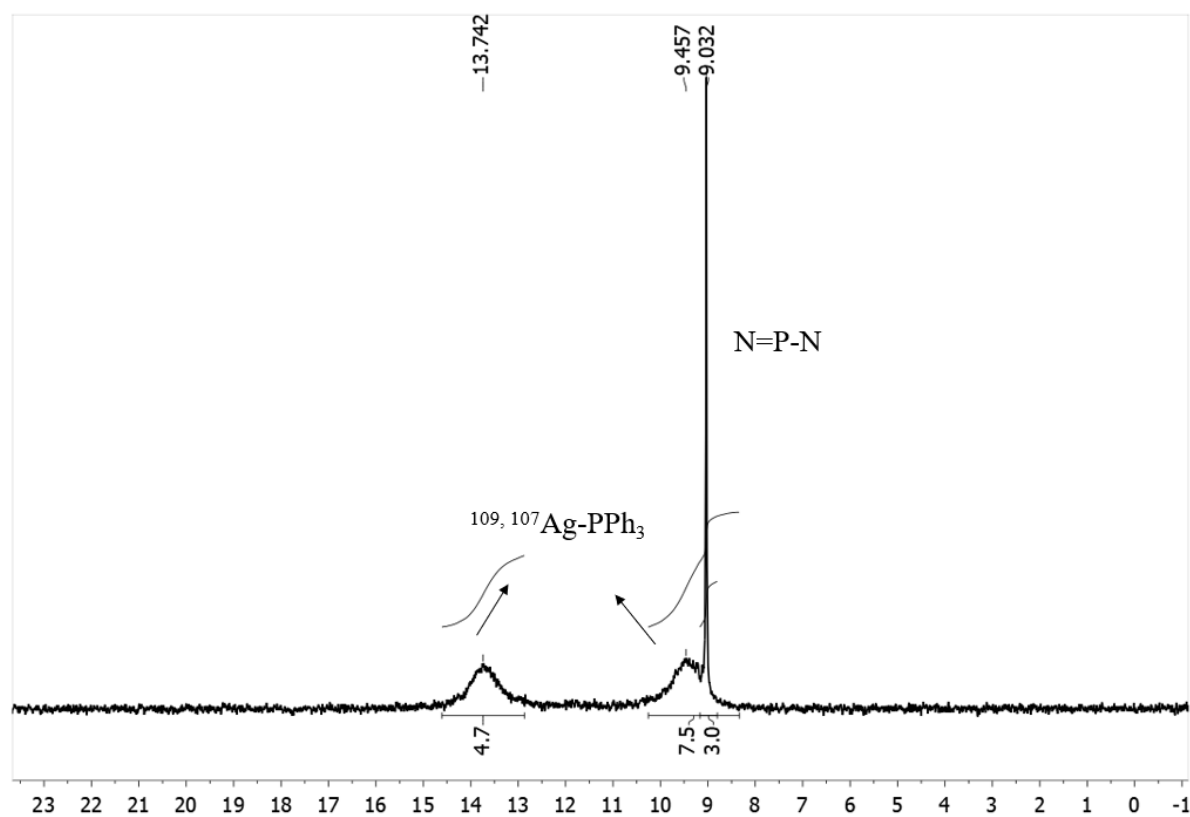
Estudio de estabilidad



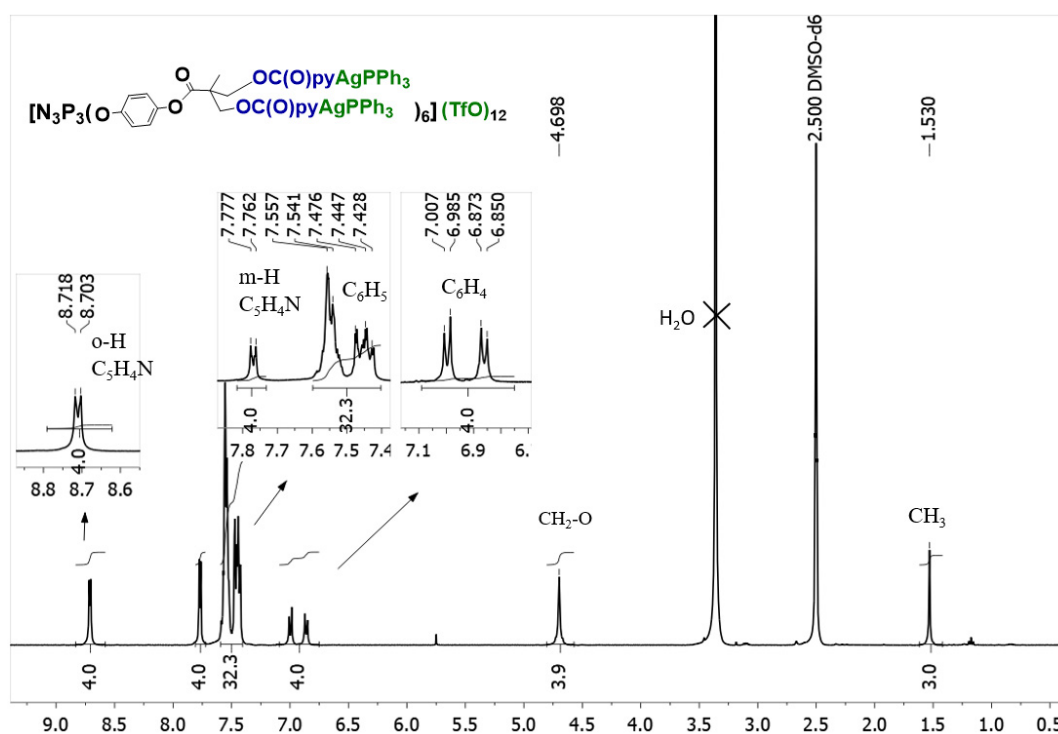
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) en $(CD_3)_2SO$ tras 48h a T^a ambiente



Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) en $(CD_3)_2SO$ tras 48h a T^a ambiente

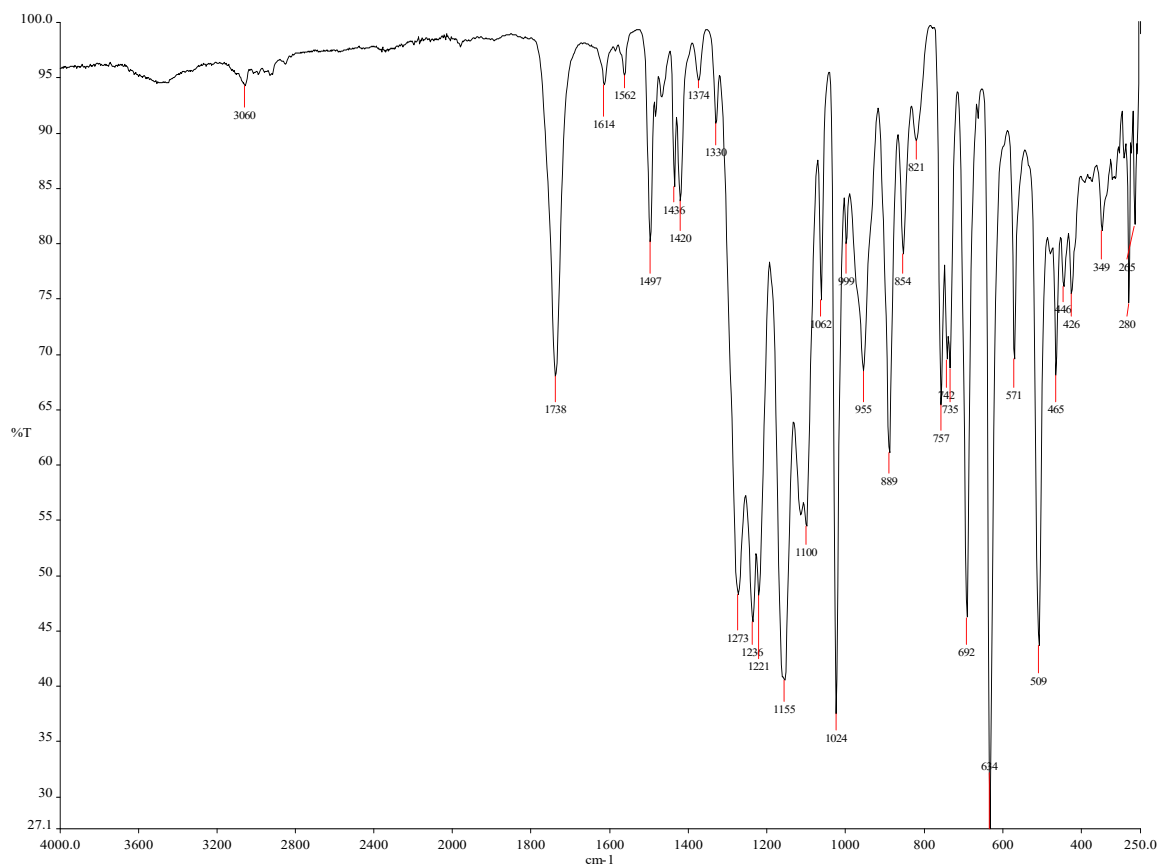


Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (**6**) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente

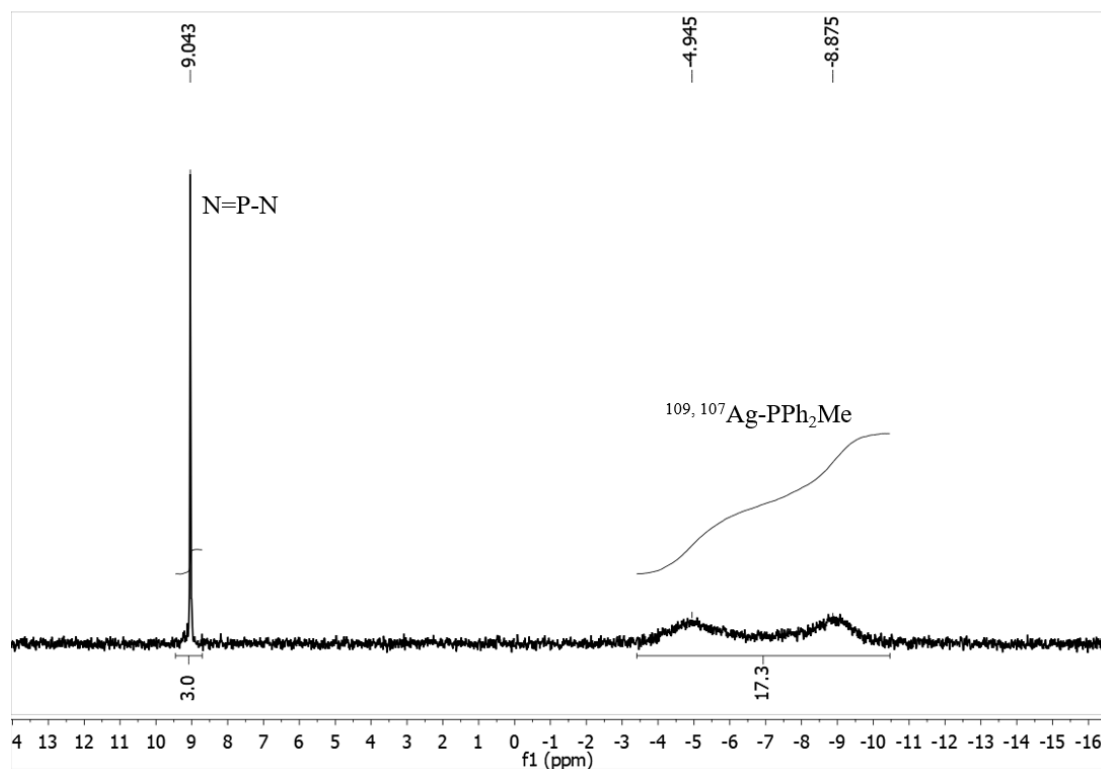


Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAgPPh_3)_{12}](TfO)_{12}$ (6) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente

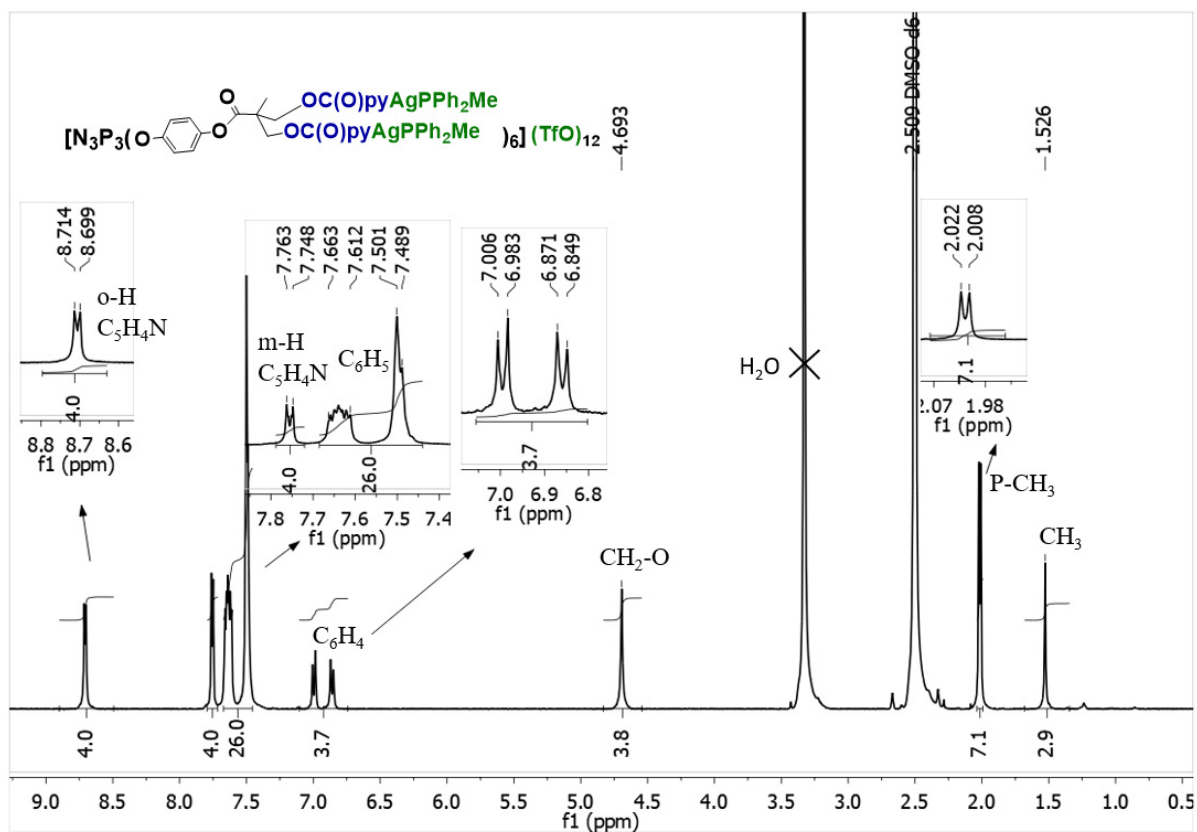
$[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7)



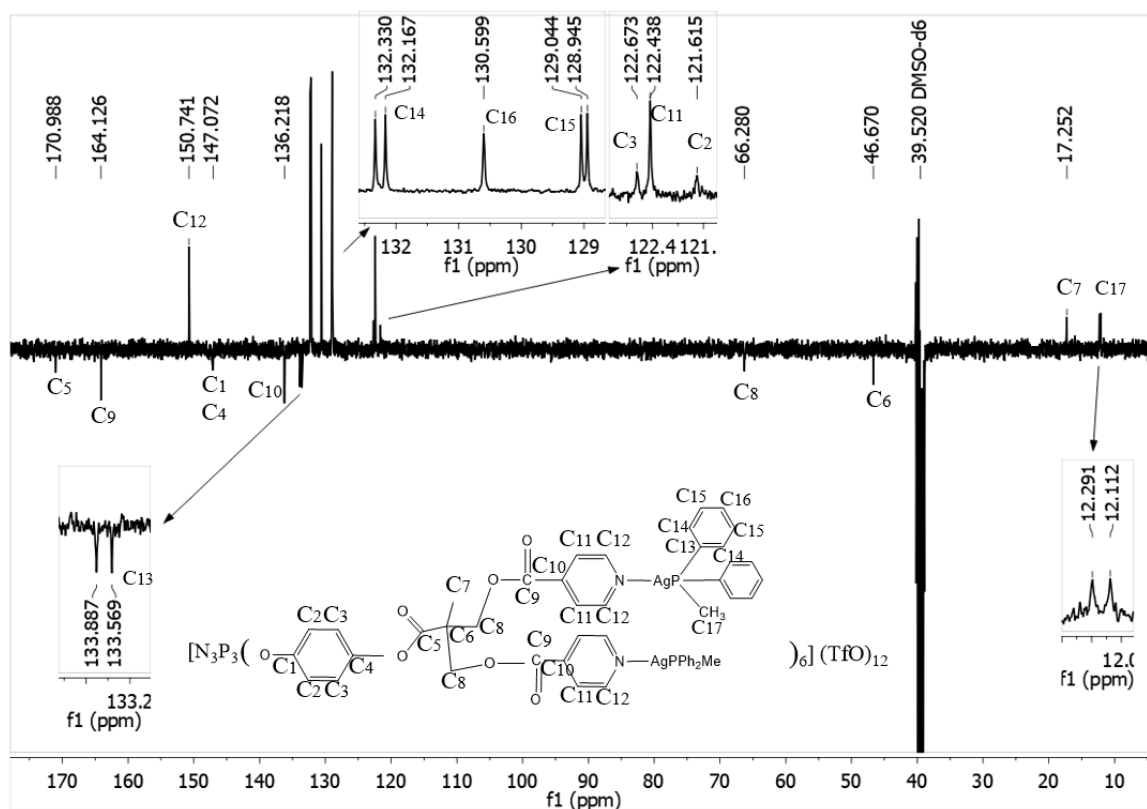
Espectro IR de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7)



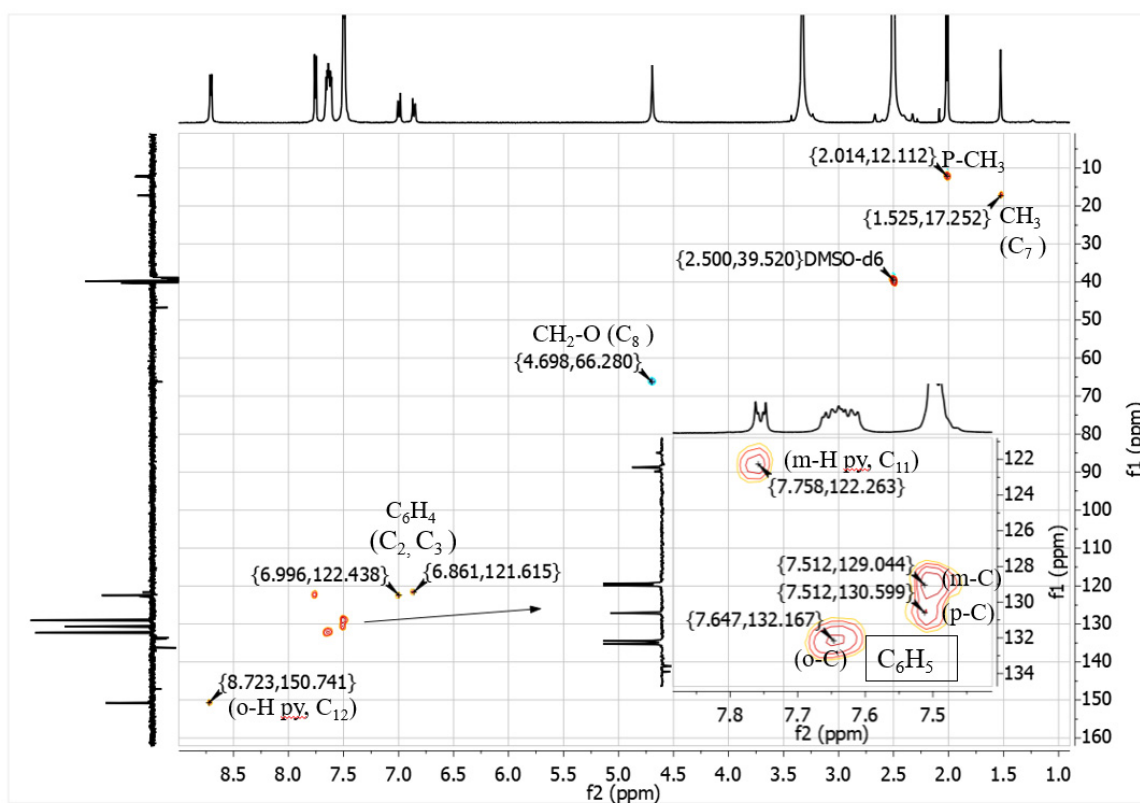
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**7**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



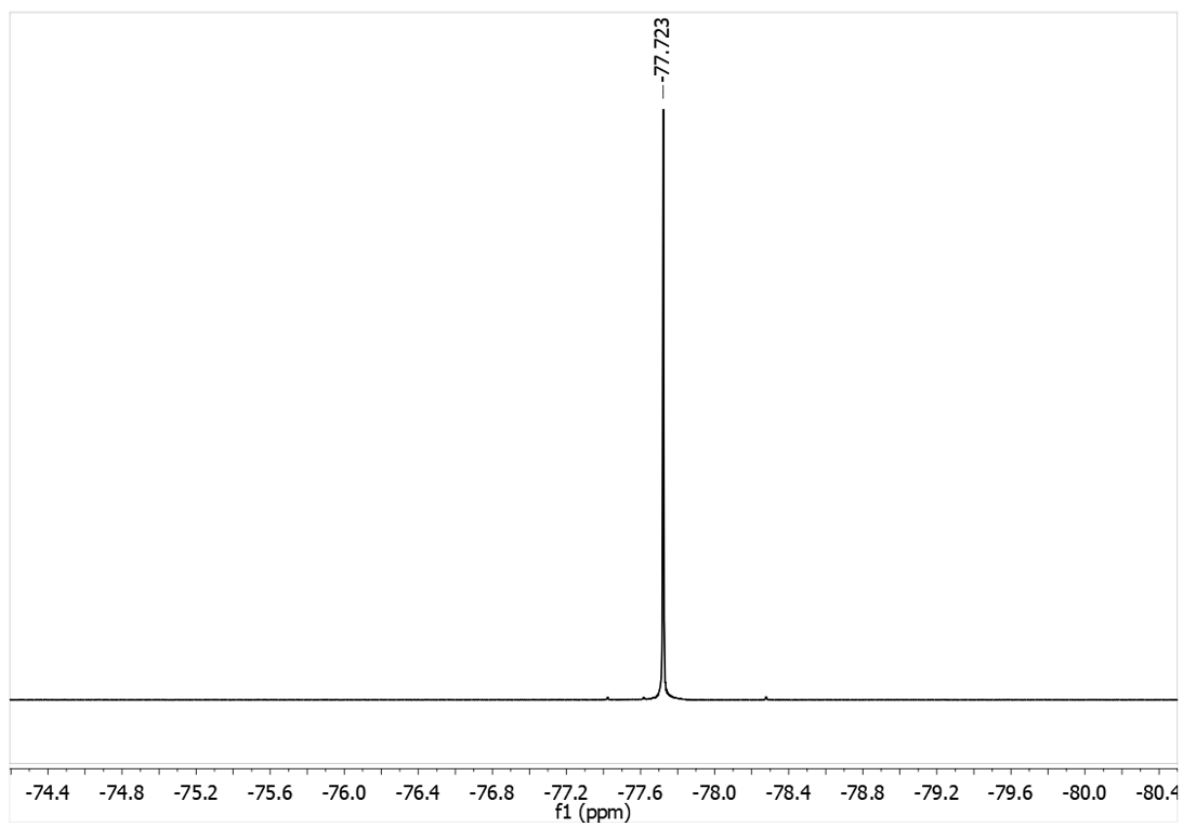
Espectro ^1H RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**7**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7) en $(CD_3)_2SO$

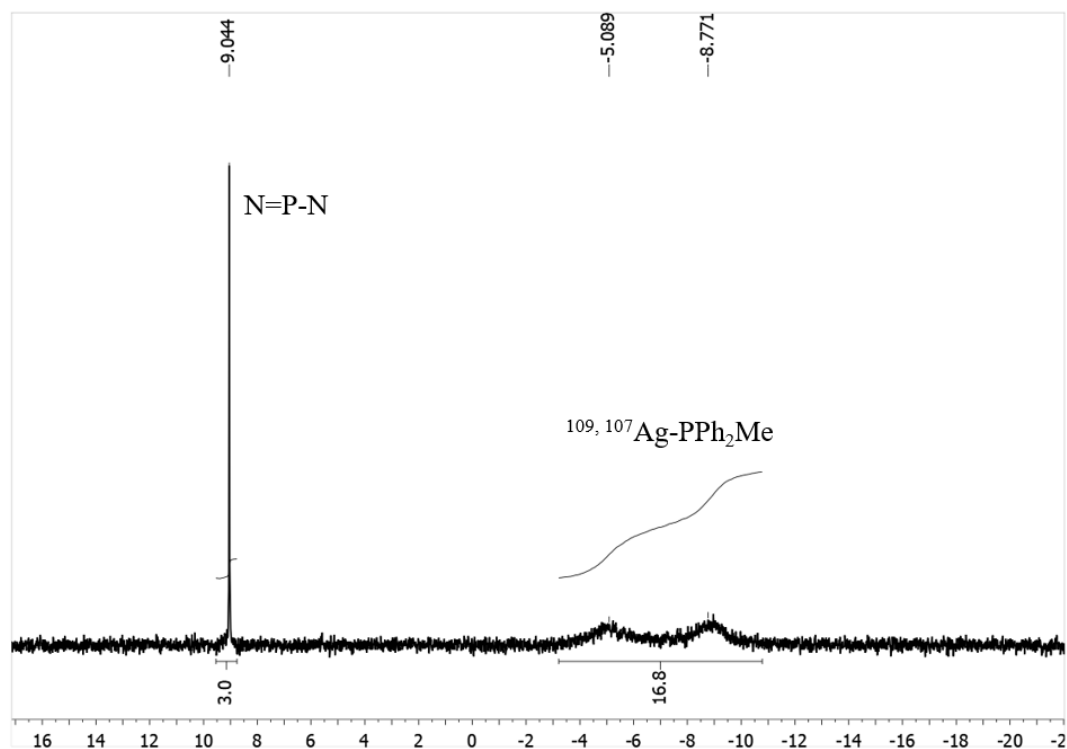


Espectro HSQC $^1H-^{13}C$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7) en $(CD_3)_2SO$

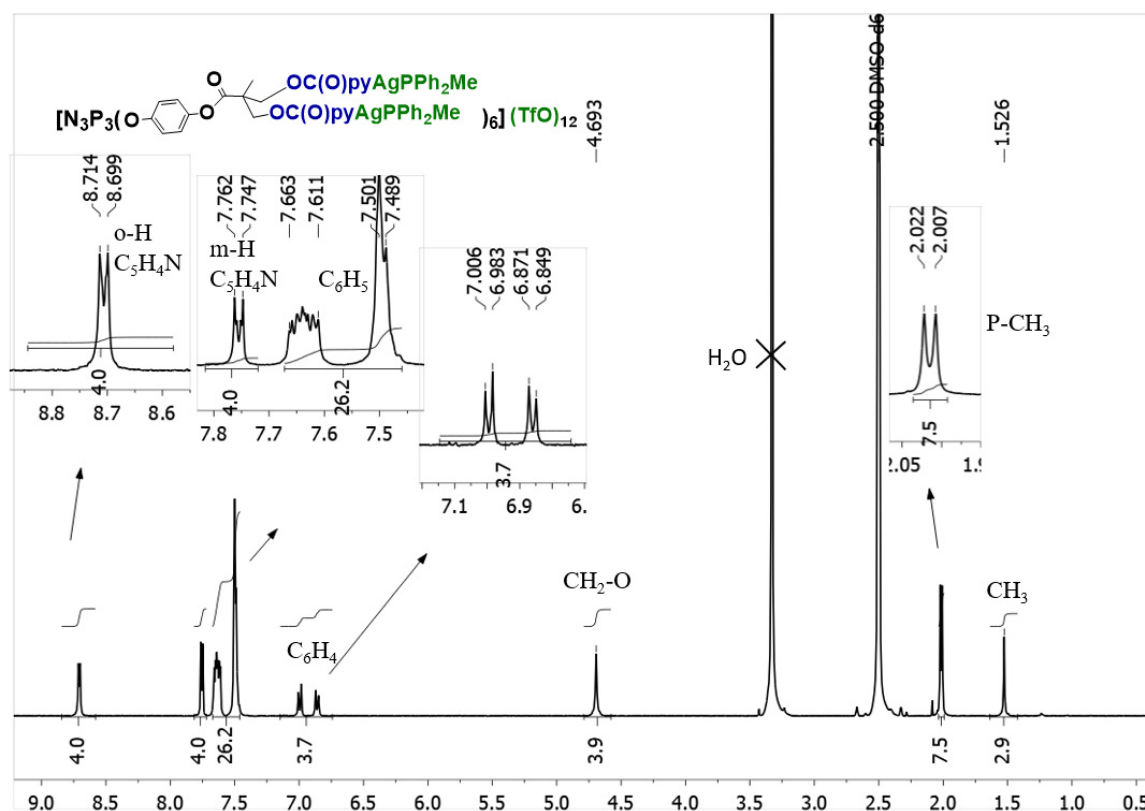


Espectro $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**7**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

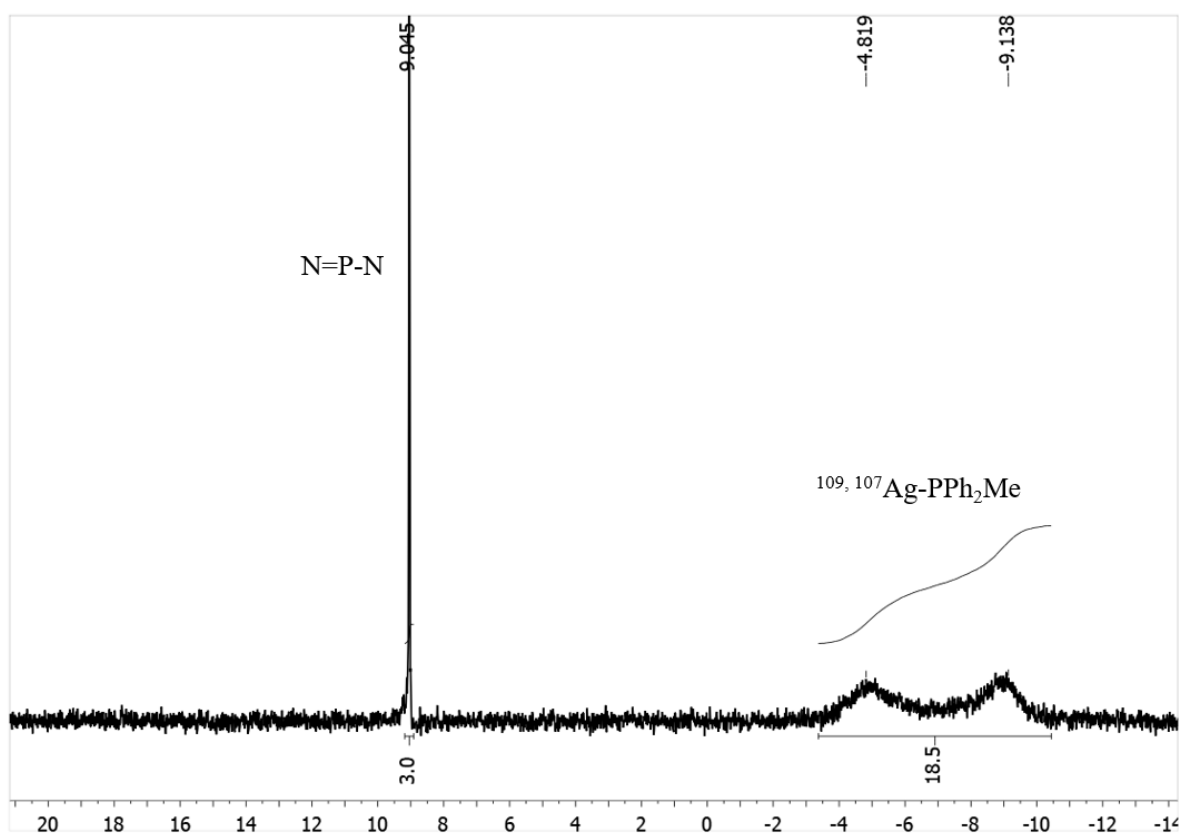
Estudio de estabilidad



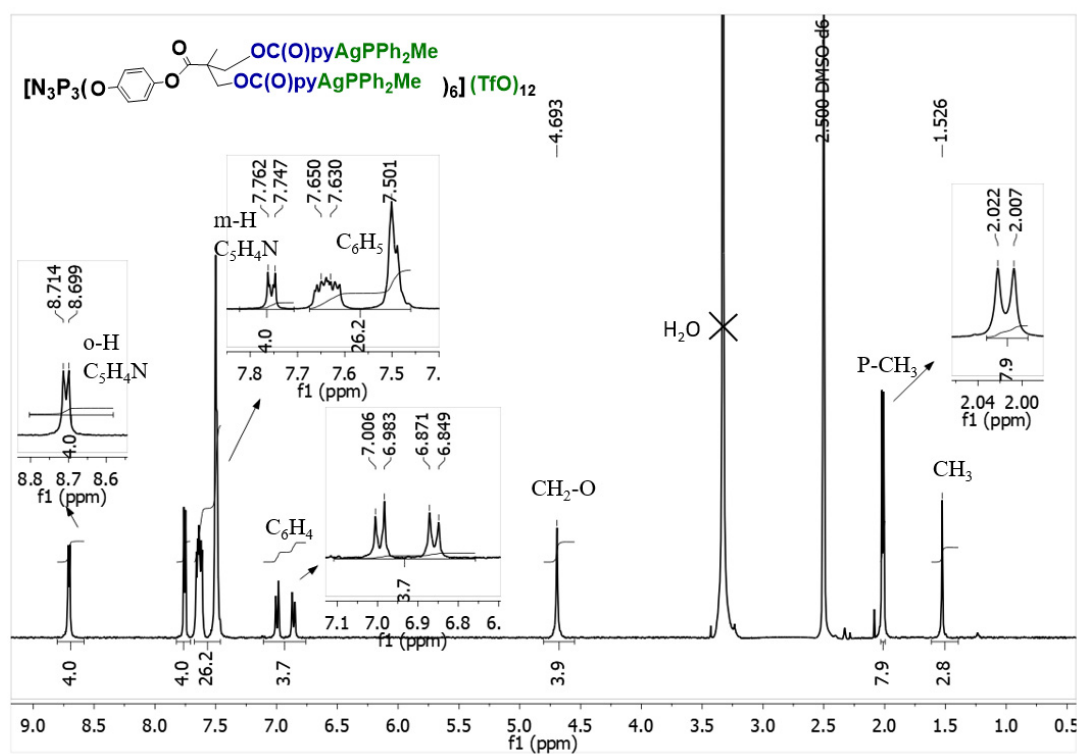
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{Me})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**7**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48h a T^a ambiente



Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7) en $(CD_3)_2SO$ tras 48h a T^a ambiente

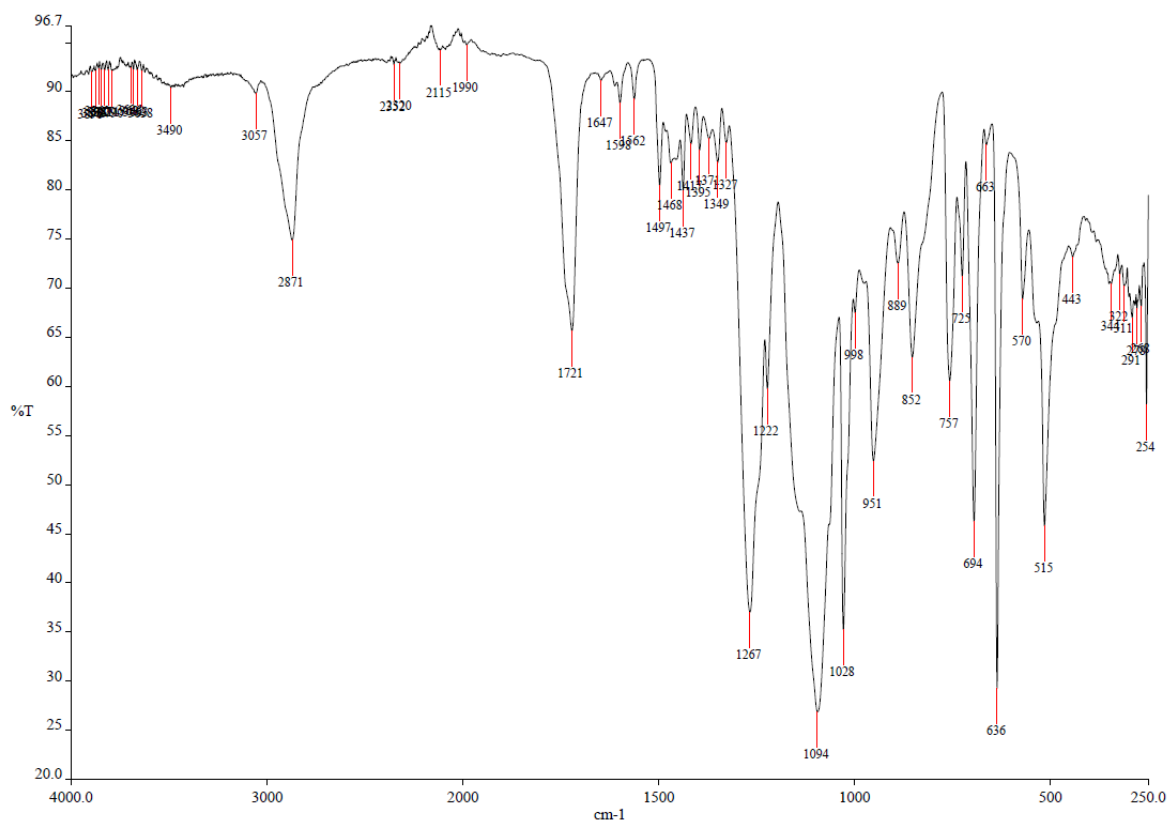


Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente

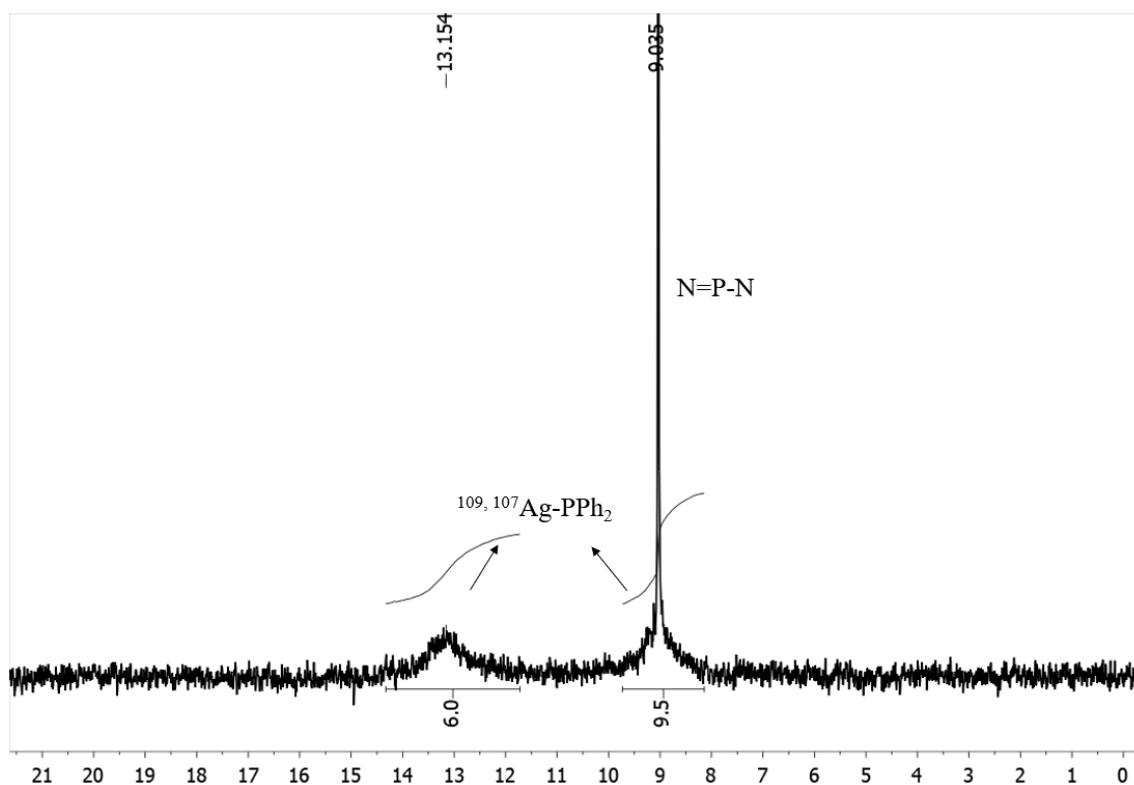


Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAgPPh_2Me)_{12}](TfO)_{12}$ (7) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente

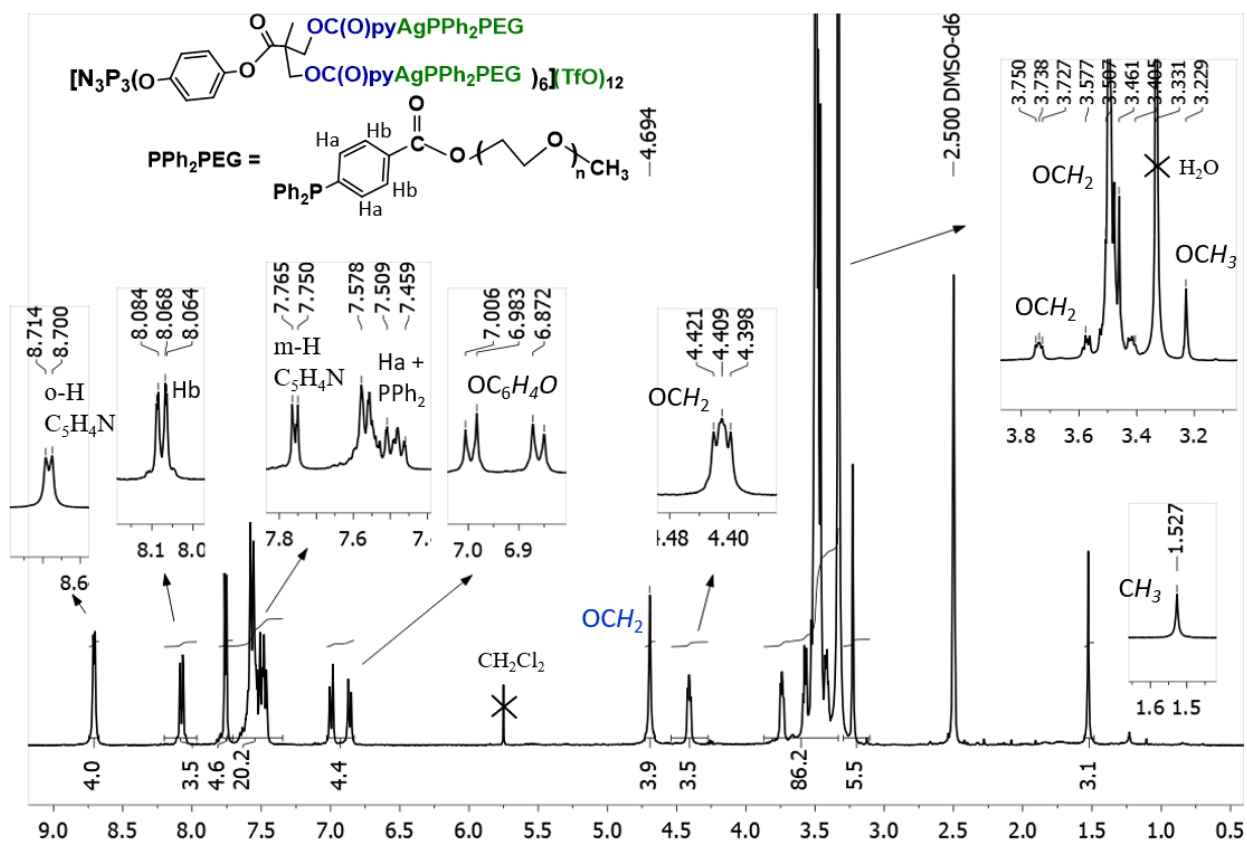
$[G1-(pyAgPPh_2PEG)_{12}](TfO)_{12}$ (8)



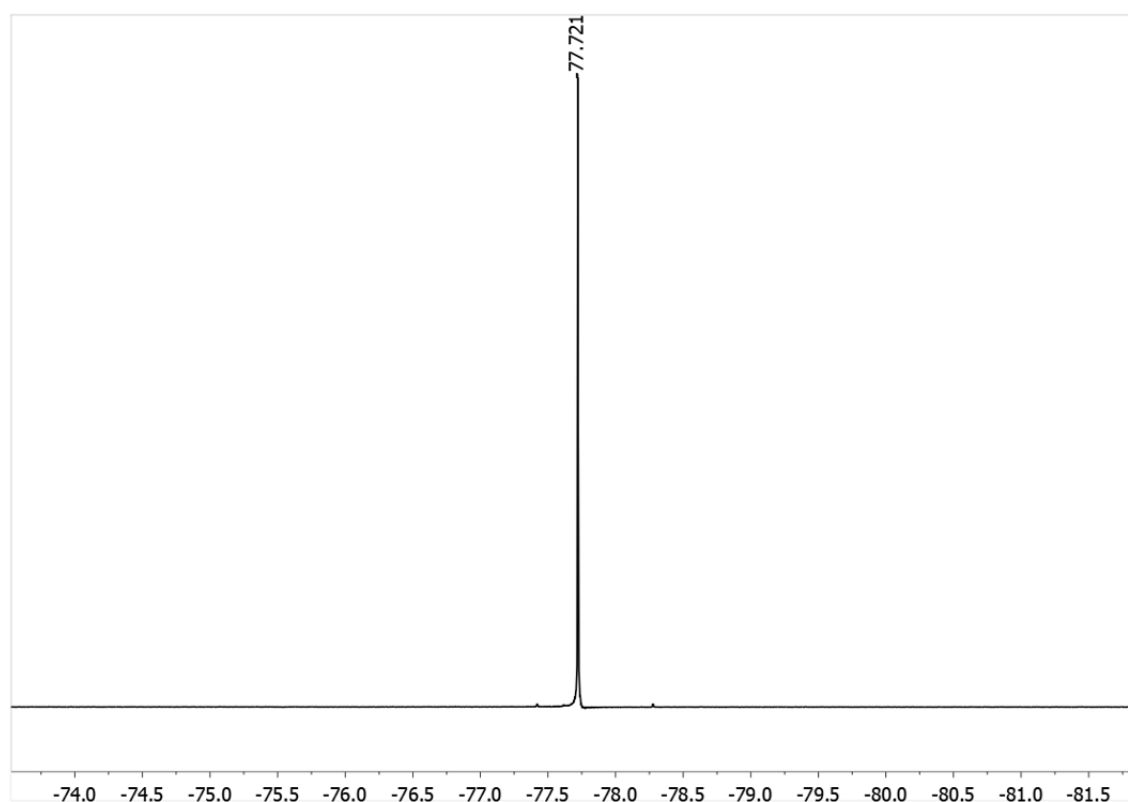
Espectro IR de $[G1-(pyAgPPh_2PEG)_{12}](TfO)_{12}$ (8)



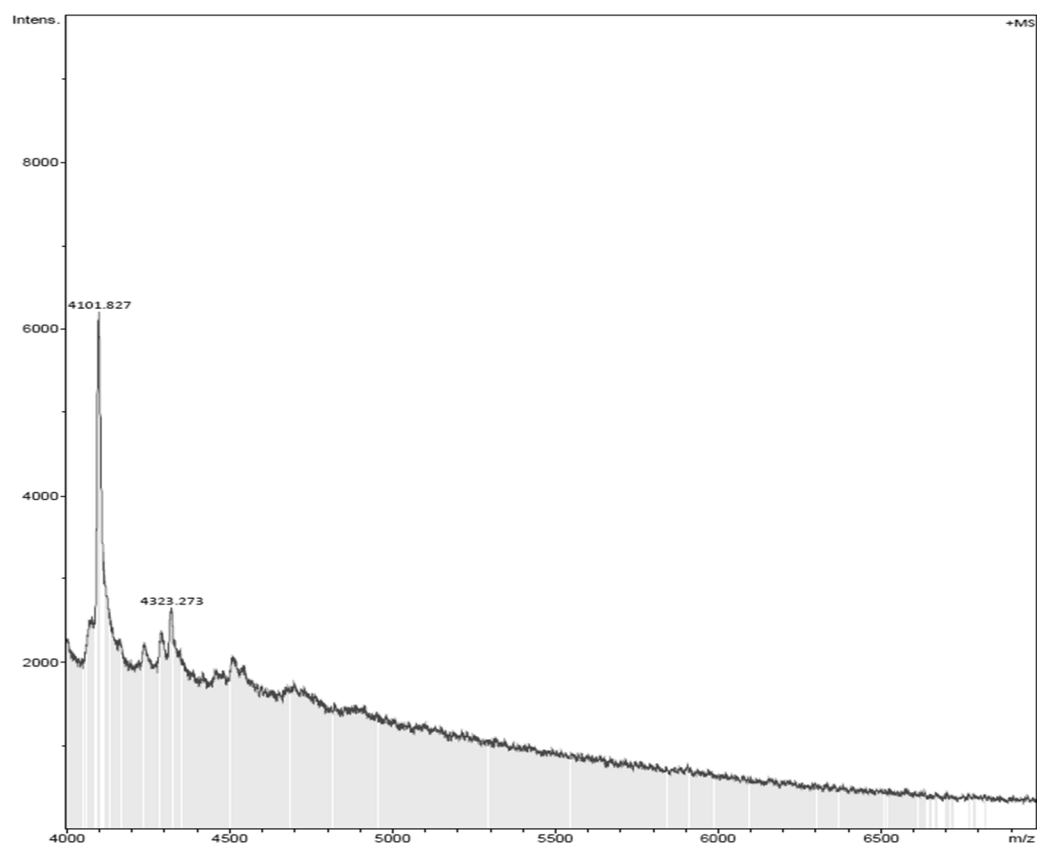
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{PEG})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**8**) en CDCl_3



Espectro ^1H RMN de $[\text{G1}-(\text{pyAgPPh}_2\text{PEG})_{12}](\text{TfO})_{12}$ (**8**) en CDCl_3

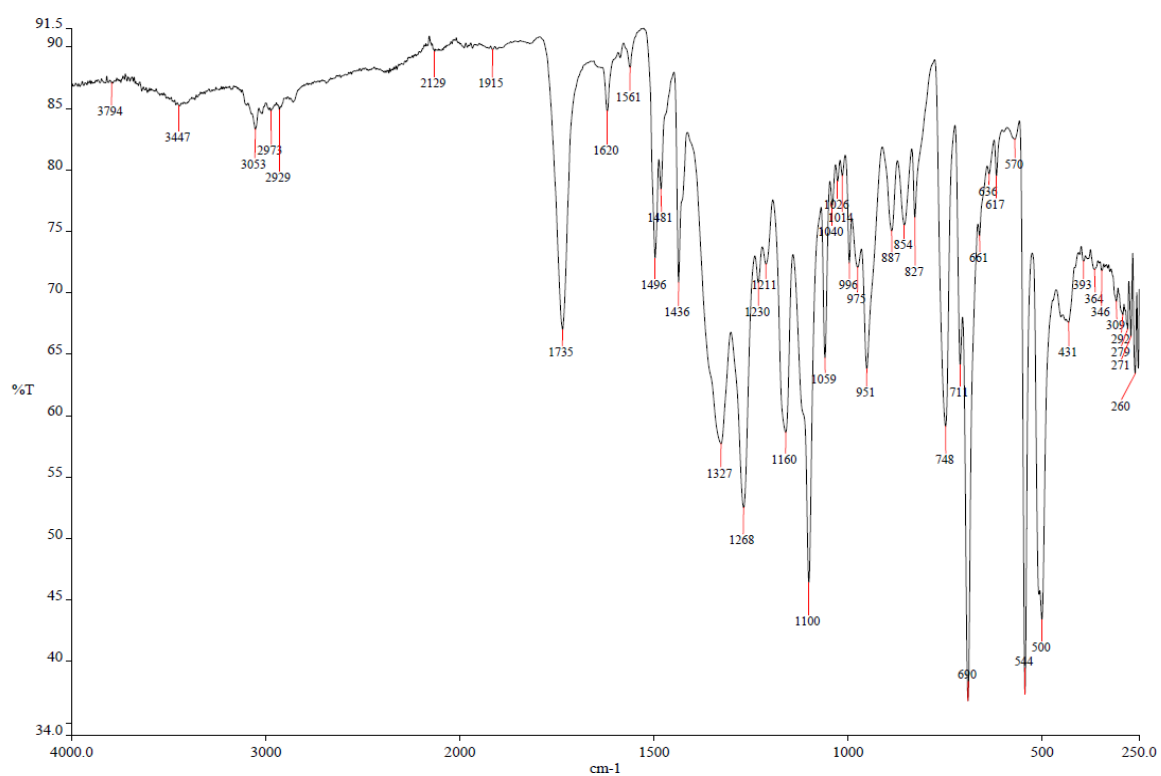


Espectro $^{19}F\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAgPPh_2PEG)_{12}](TfO)_{12}$ (**8**) en $CDCl_3$

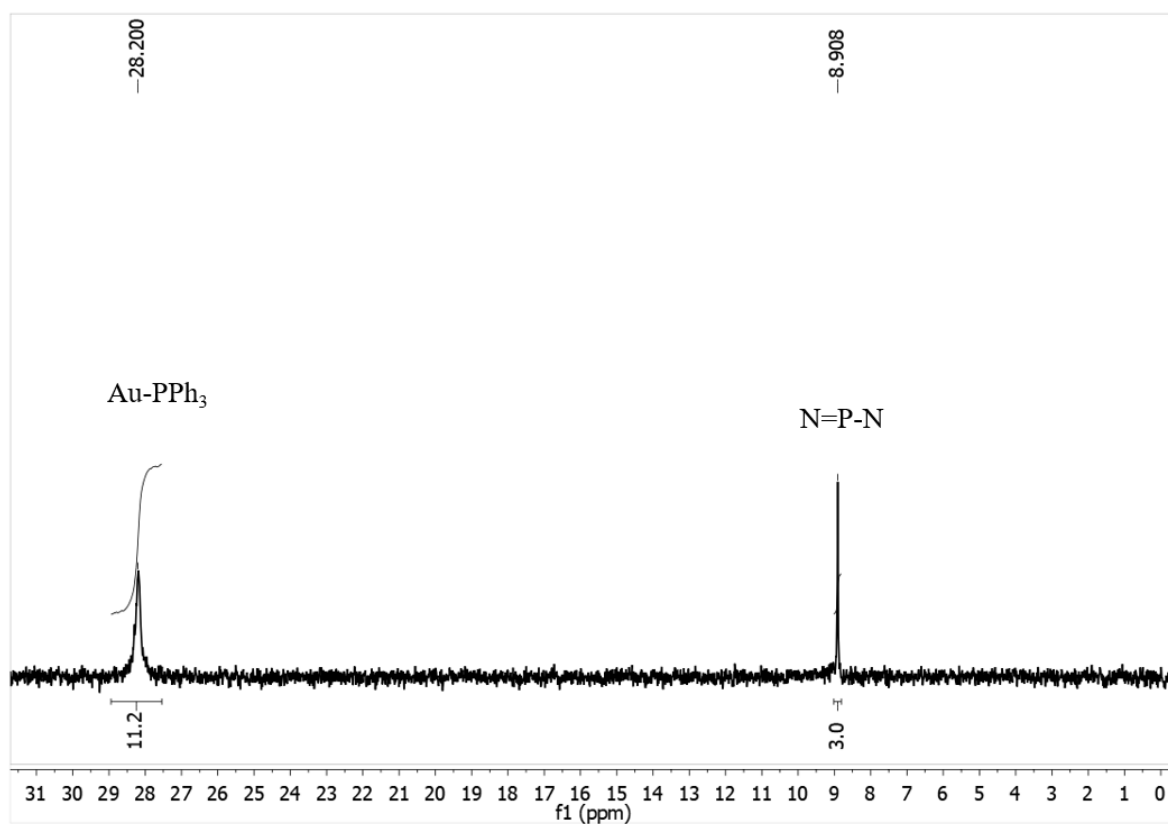


Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol, método reflector) de $[G1-(pyAgPPh_2PEG)_{12}](TfO)_{12}$ (**8**)

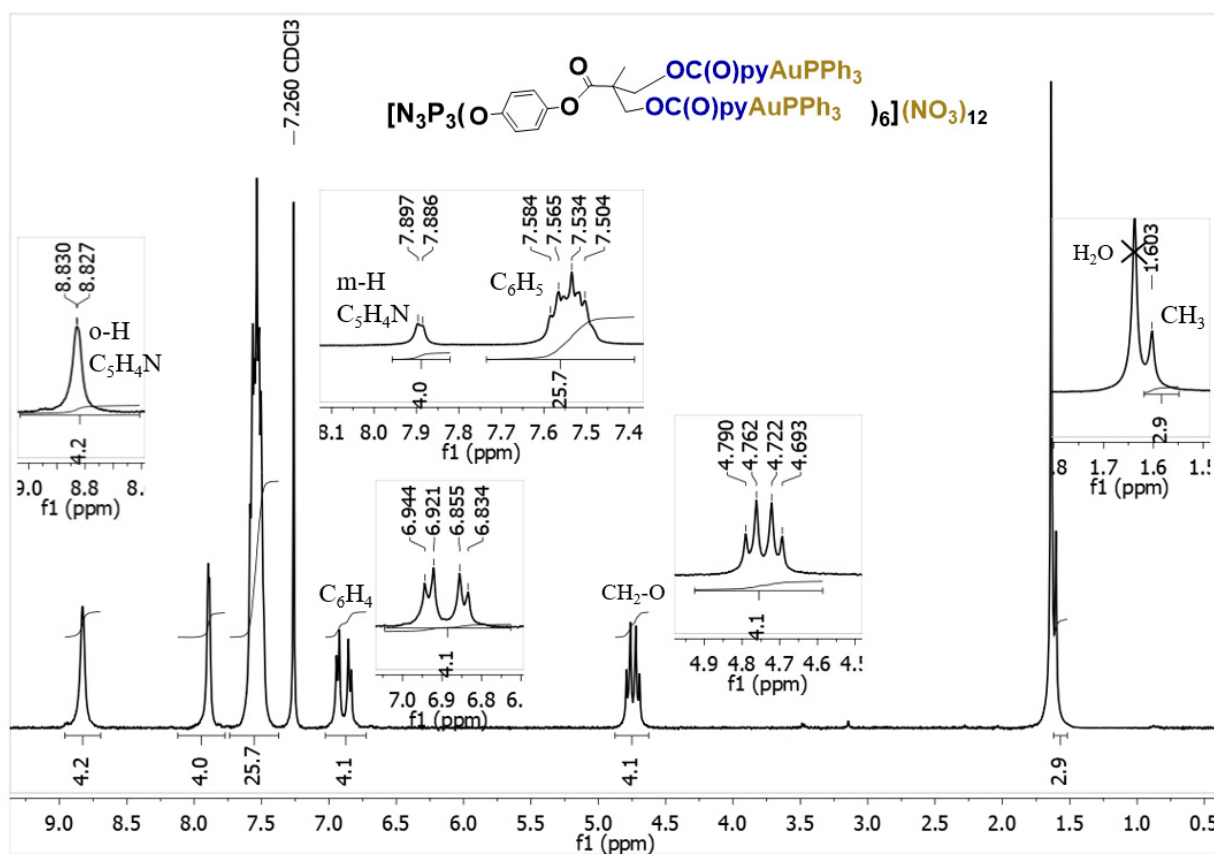
[G1-(pyAuPPh₃)₁₂](NO₃)₁₂ (9)



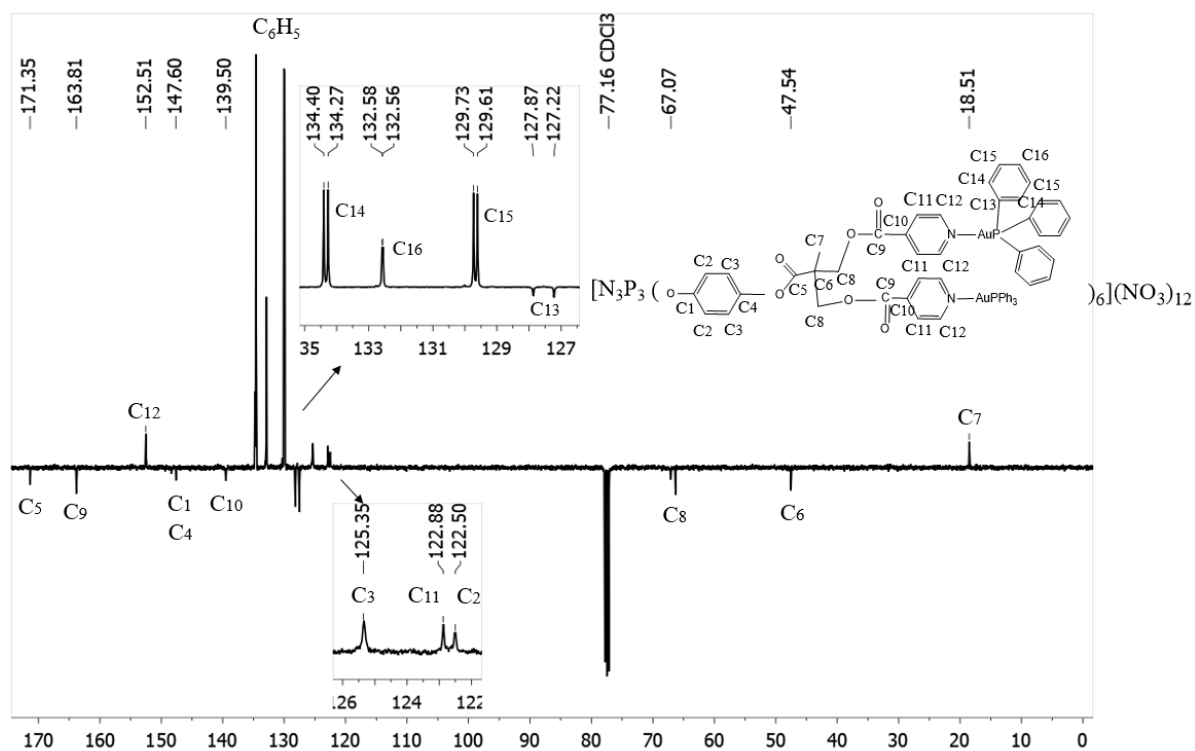
Espectro IR de [G1-(pyAuPPh₃)₁₂](NO₃)₁₂ (9)



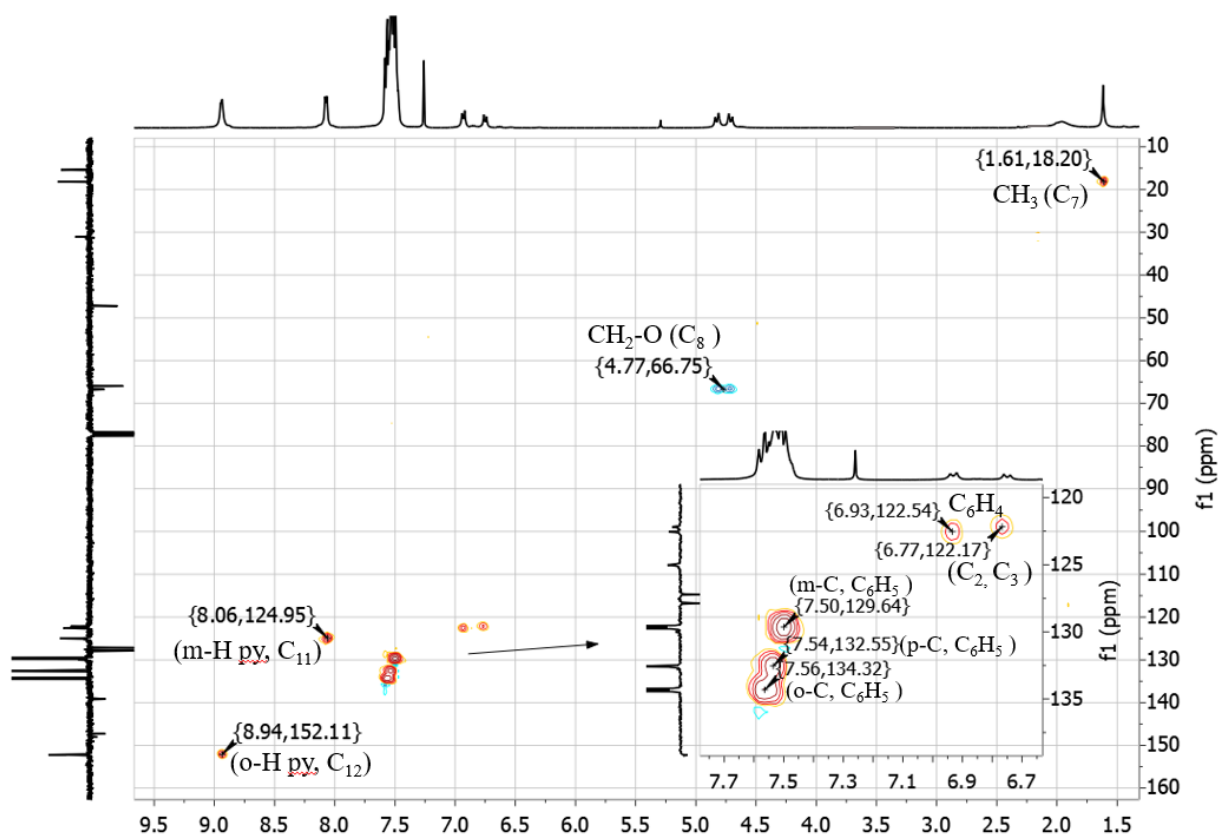
Espectro ³¹P{¹H} RMN de [G1-(pyAuPPh₃)₁₂](NO₃)₁₂ (9) en CDCl₃



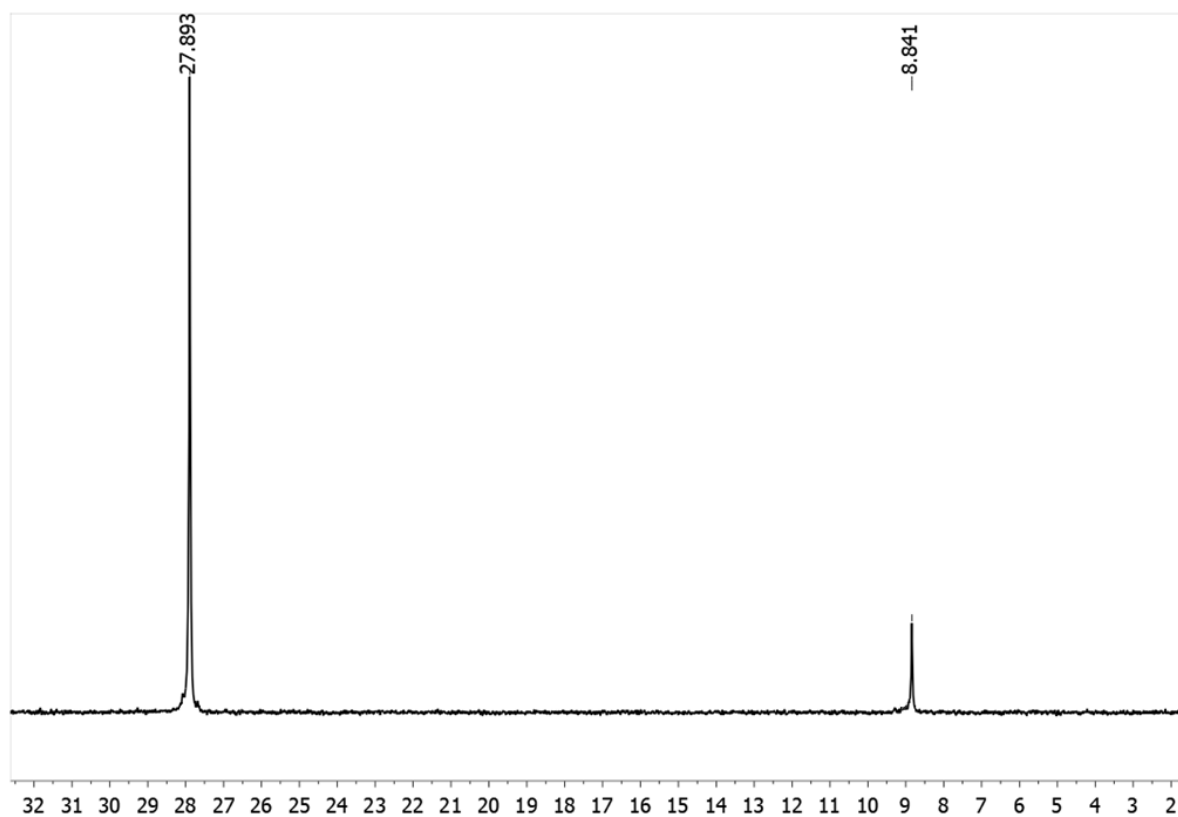
Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**) en $CDCl_3$



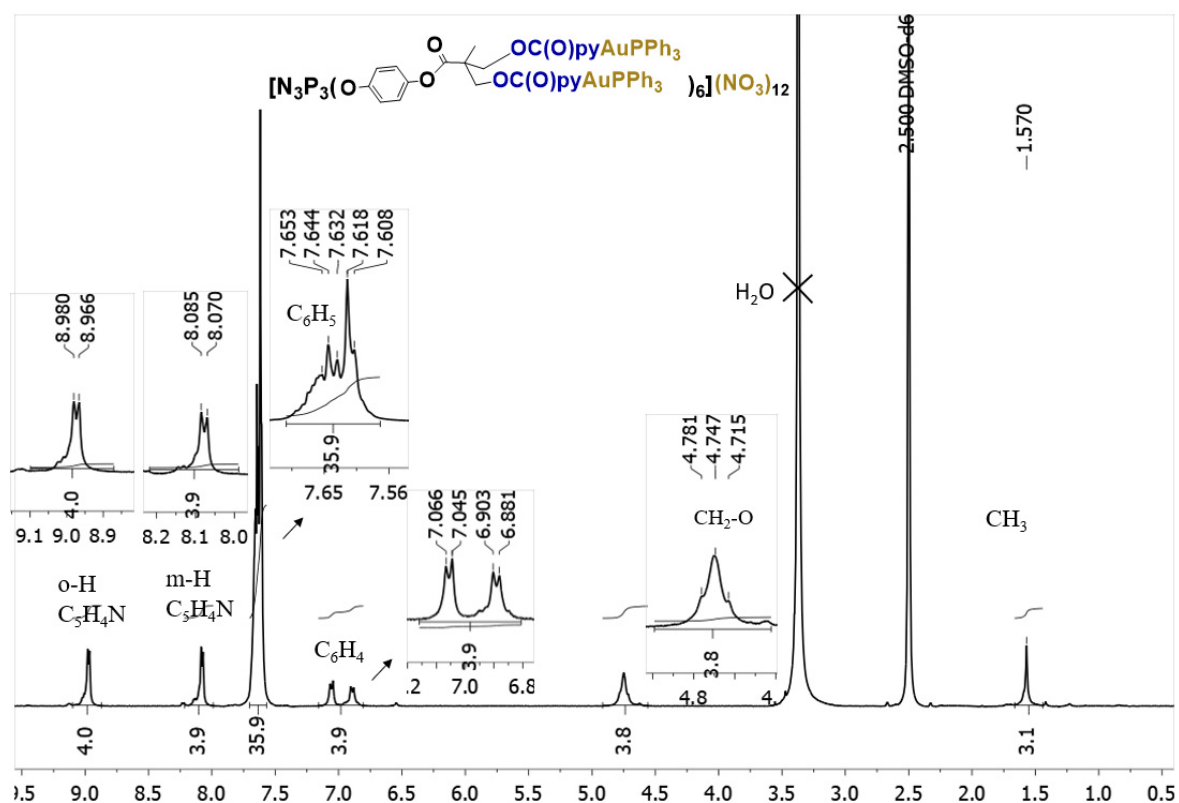
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G1-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**) en $CDCl_3$



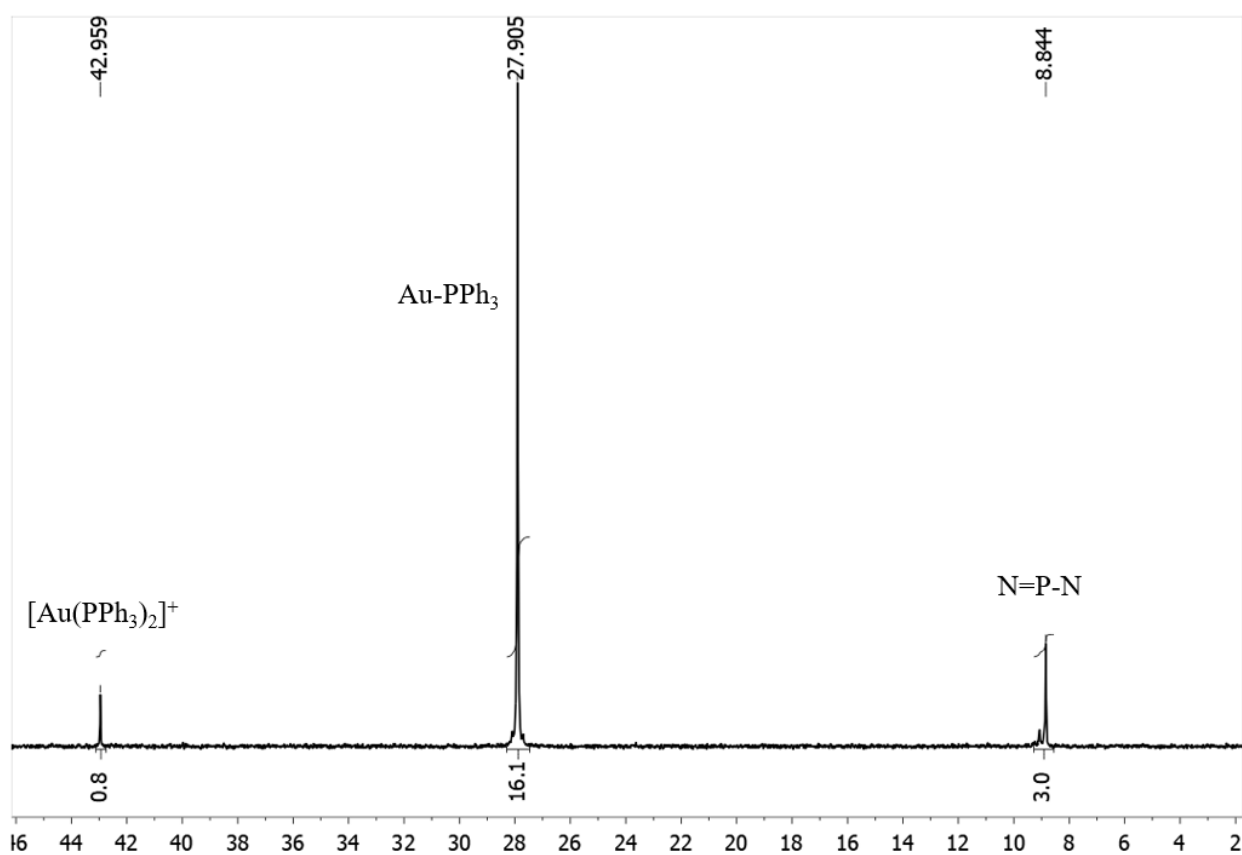
*Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[G1-(\text{pyAuPPh}_3)_{12}](\text{NO}_3)_{12}$ (**9**) en CDCl_3*



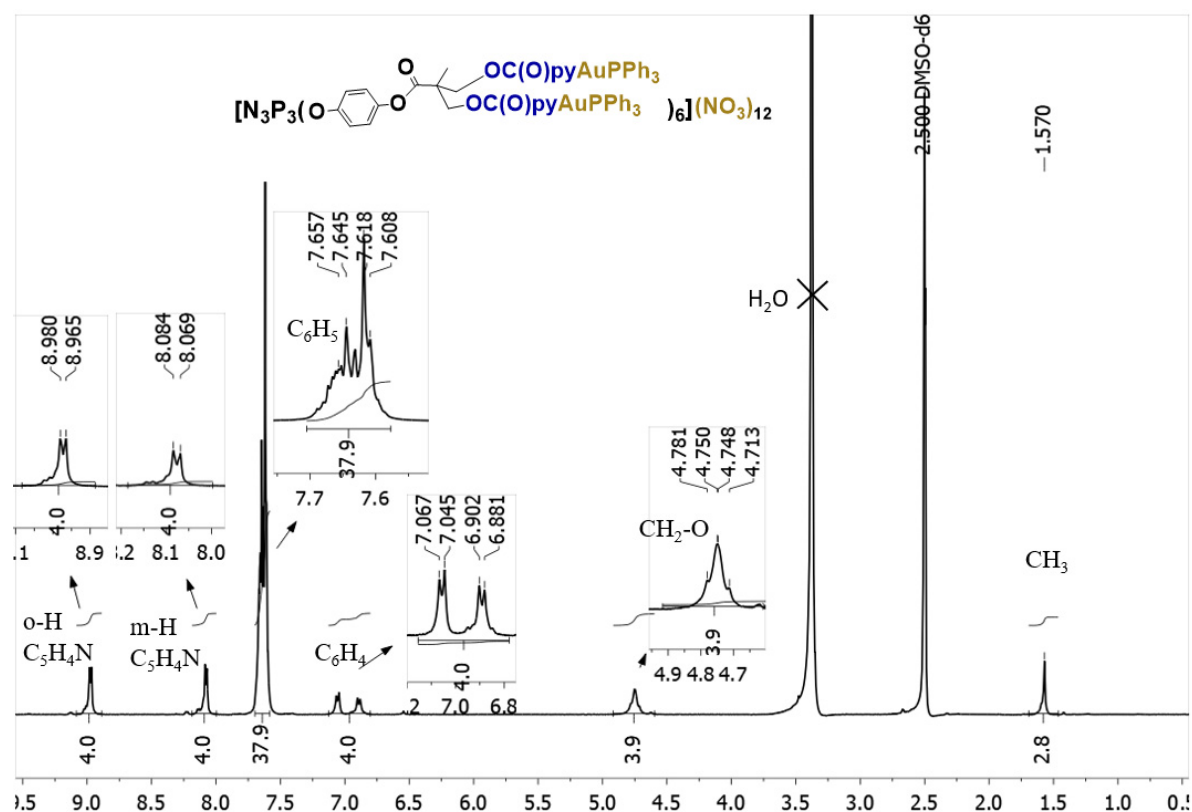
*Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[G1-(\text{pyAuPPh}_3)_{12}](\text{NO}_3)_{12}$ (**9**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 24h a T° ambiente*



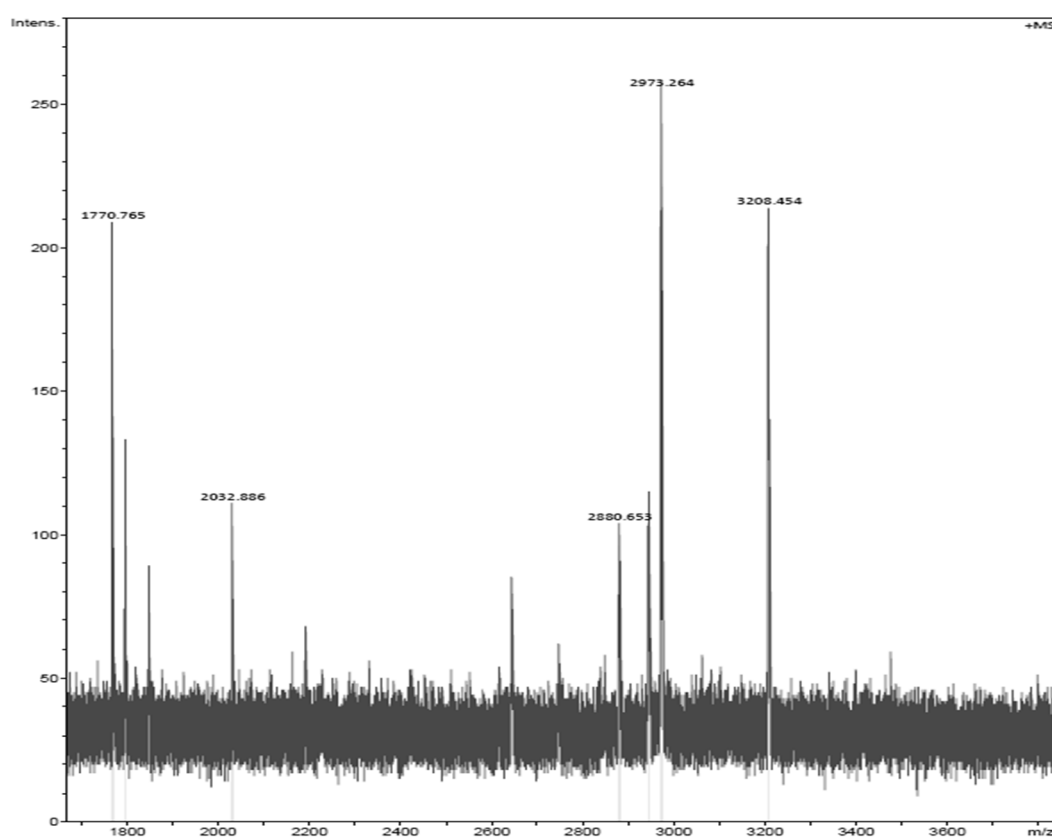
Espectro 1H RMN de $[GI-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**) en $(CD_3)_2SO$ tras 24h a T^a ambiente



Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[GI-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**) en $(CD_3)_2SO$ tras 60h a T^a ambiente

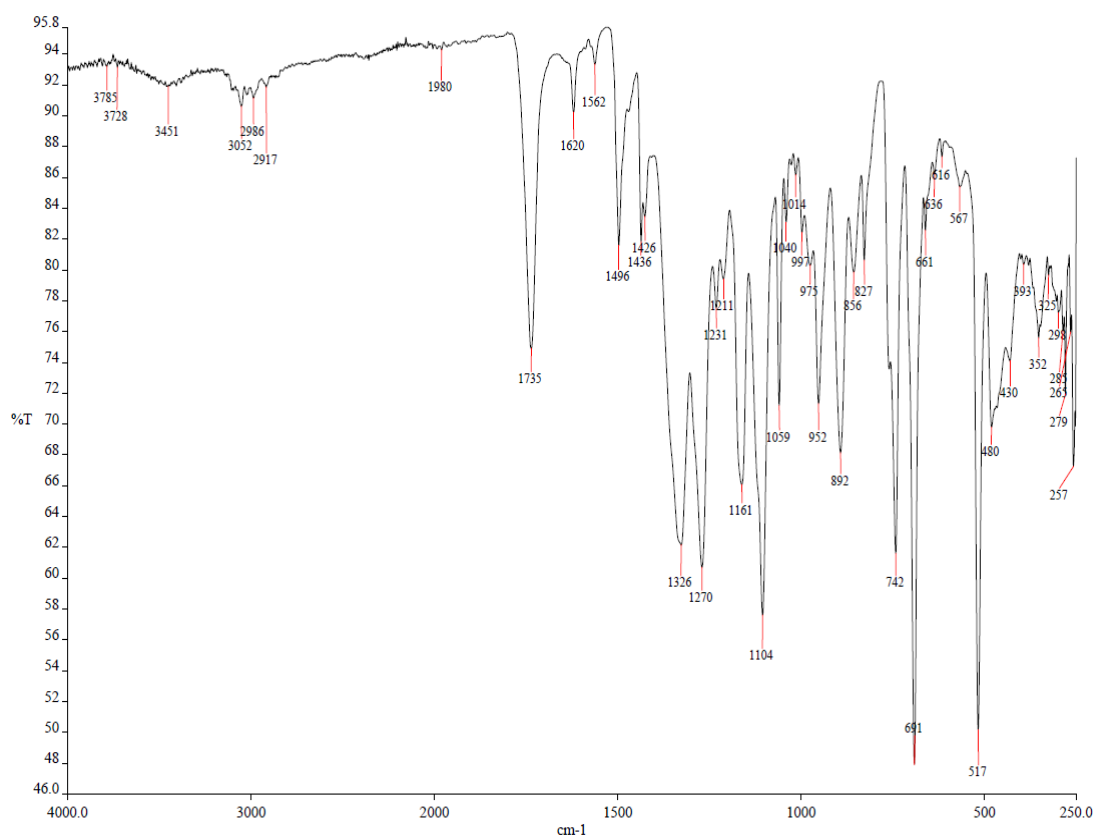


Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**) en $(CD_3)_2SO$ tras 60h a T^a ambiente

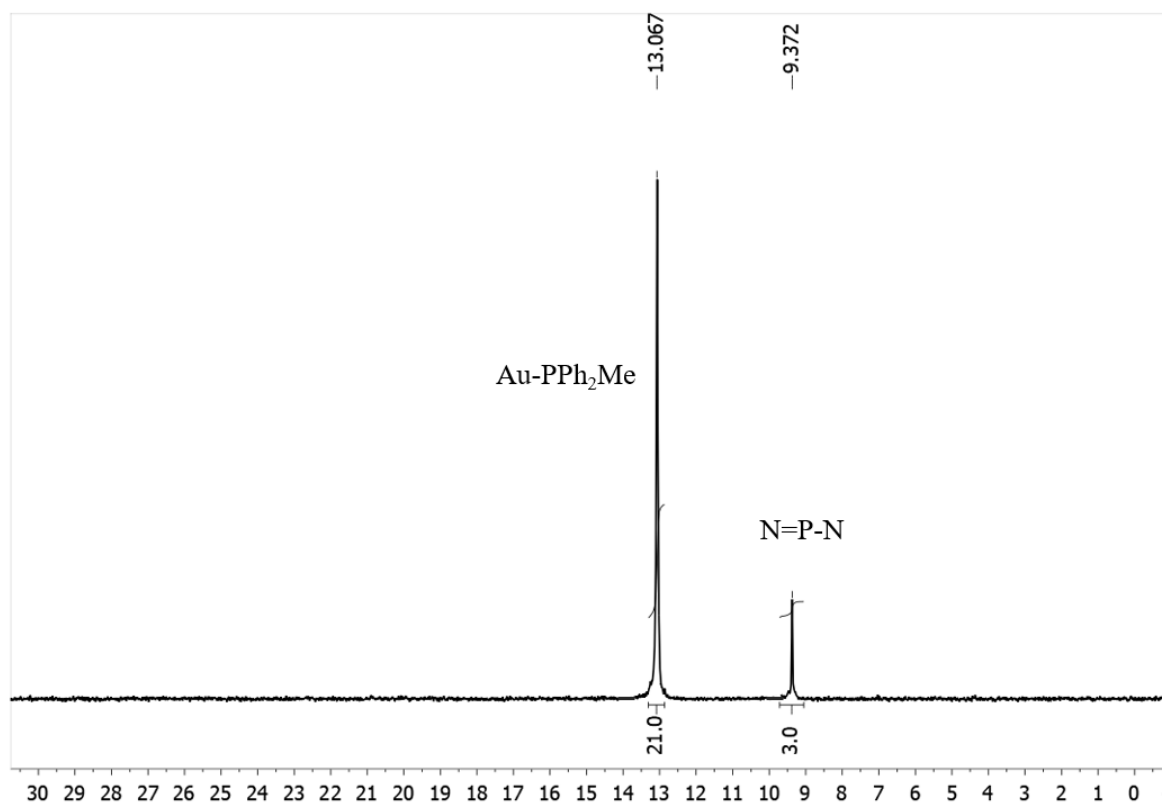


Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol, método lineal) de $[G1-(pyAuPPh_3)_{12}](NO_3)_{12}$ (**9**)

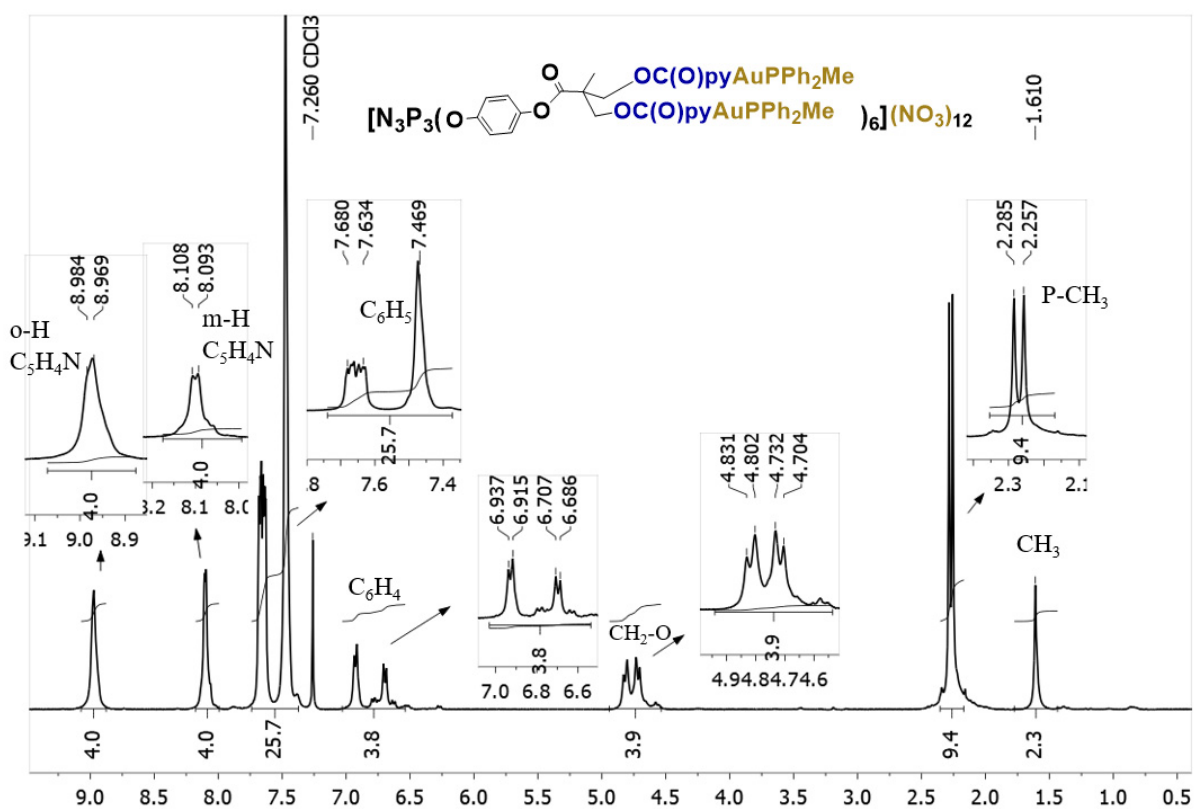
[G1-(pyAuPPh₂Me)₁₂](NO₃)₁₂ (10)



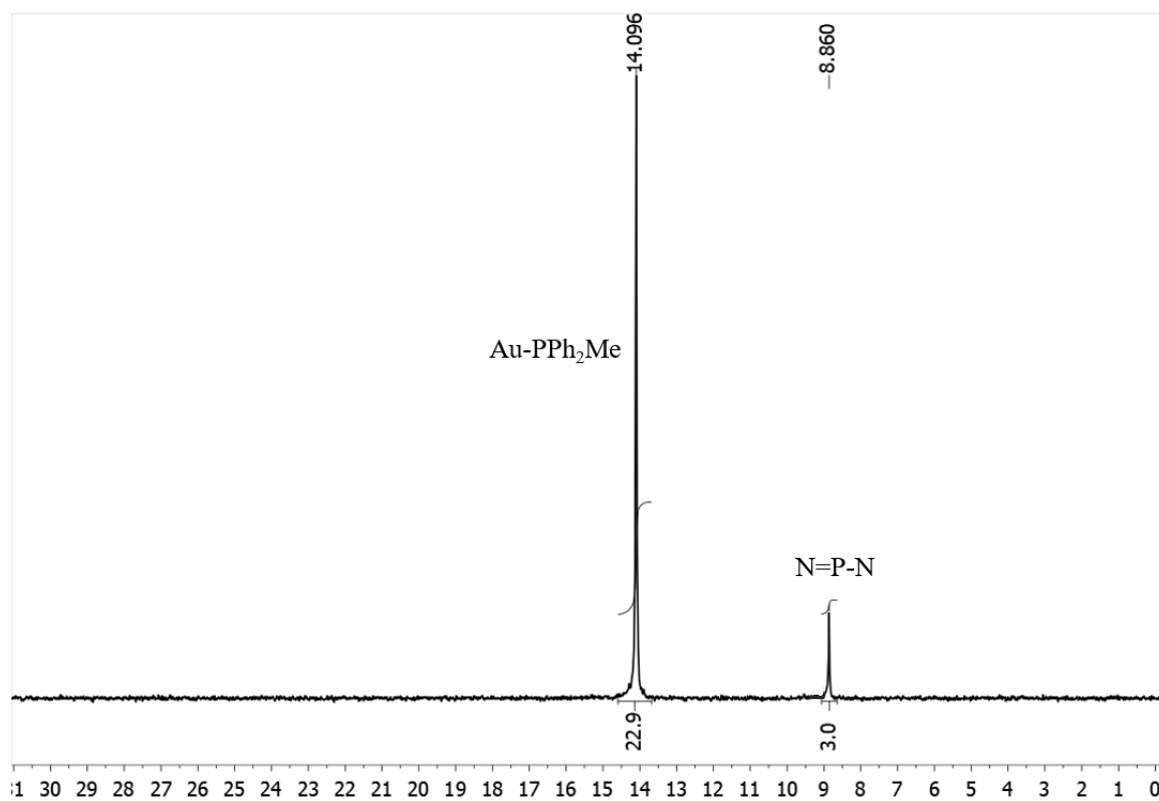
Espectro IR de [G1-(pyAuPPh₂Me)₁₂](NO₃)₁₂ (10)



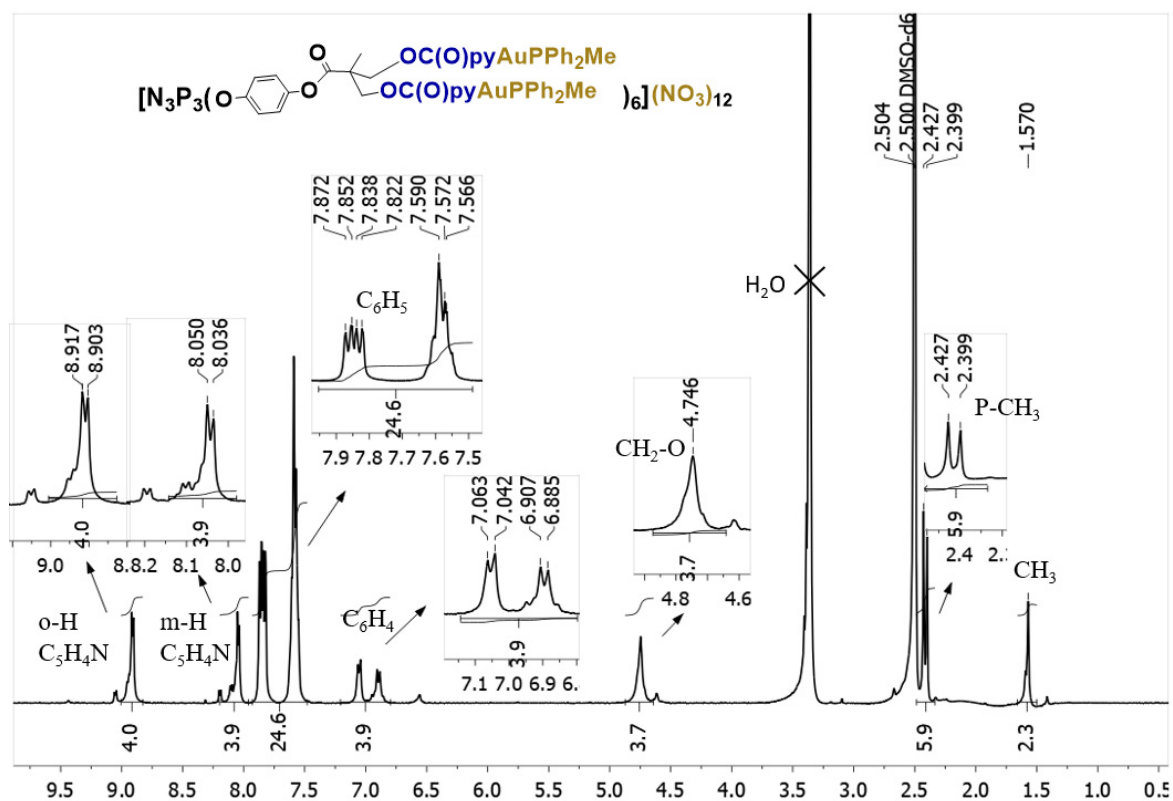
Espectro ³¹P{¹H} RMN de [G1-(pyAuPPh₂Me)₁₂](NO₃)₁₂ (10) en CDCl₃



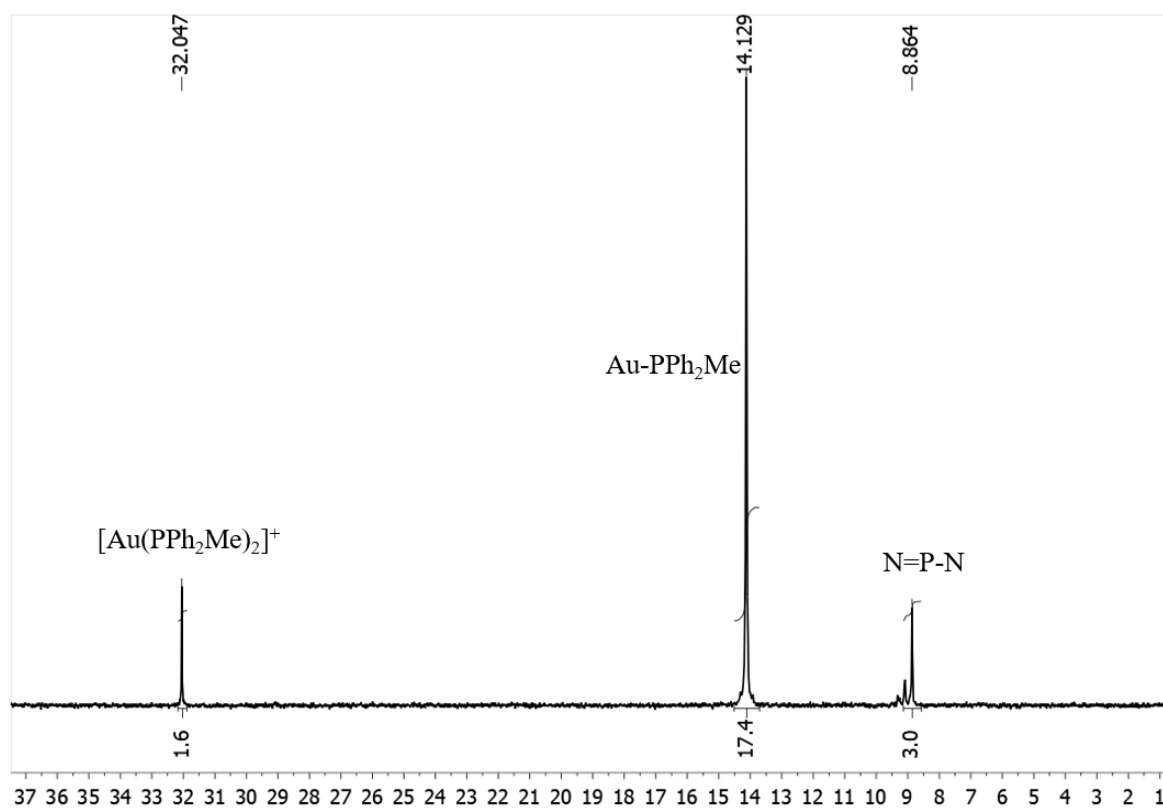
Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en $CDCl_3$



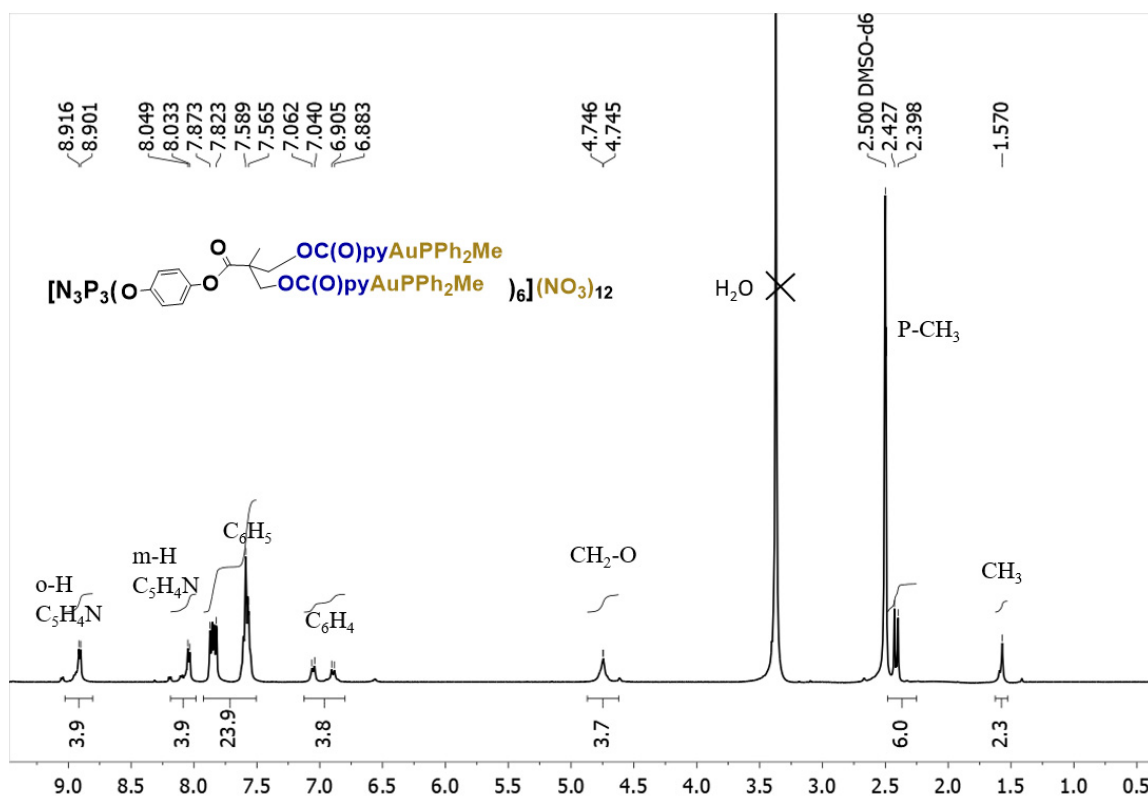
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en $(CD_3)_2SO$ tras 24h a T^a ambiente



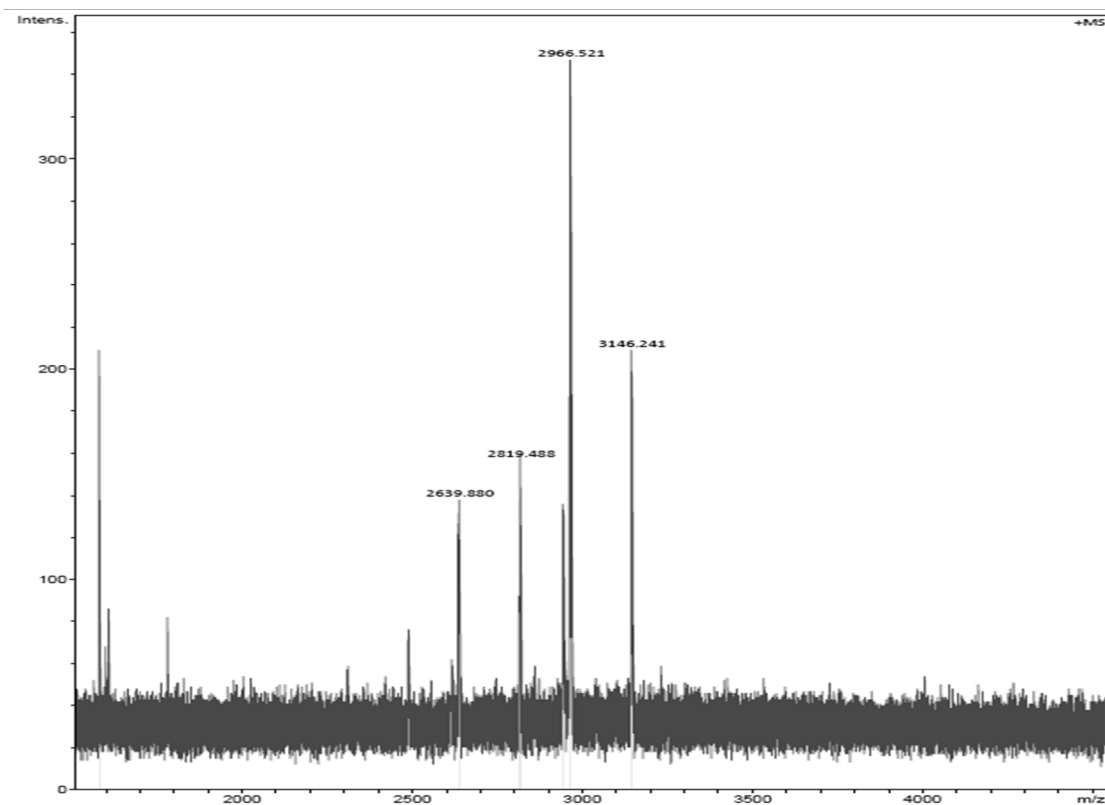
Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en $(CD_3)_2SO$ tras 24h a T^a ambiente



Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en $(CD_3)_2SO$ tras 60h a T^a ambiente

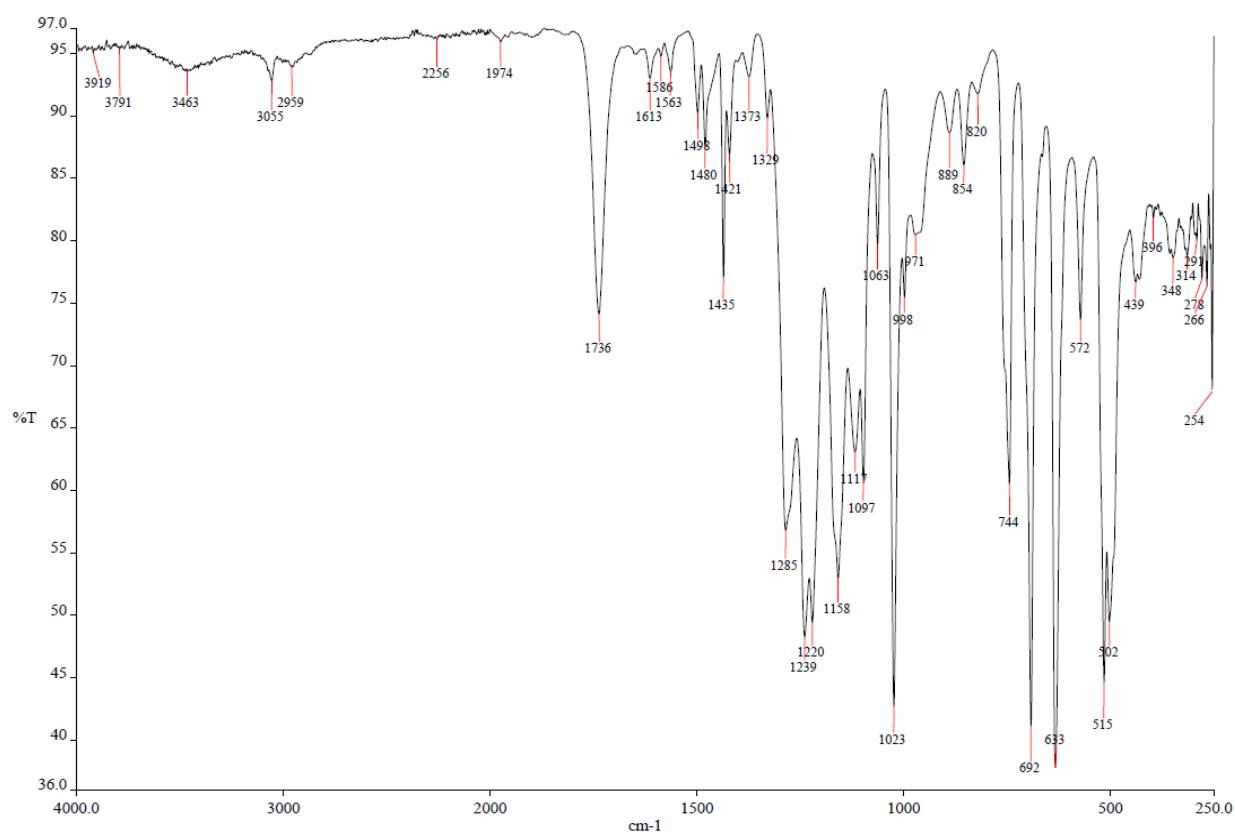


Espectro 1H RMN de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**) en $(CD_3)_2SO$ tras 60h a T^a ambiente

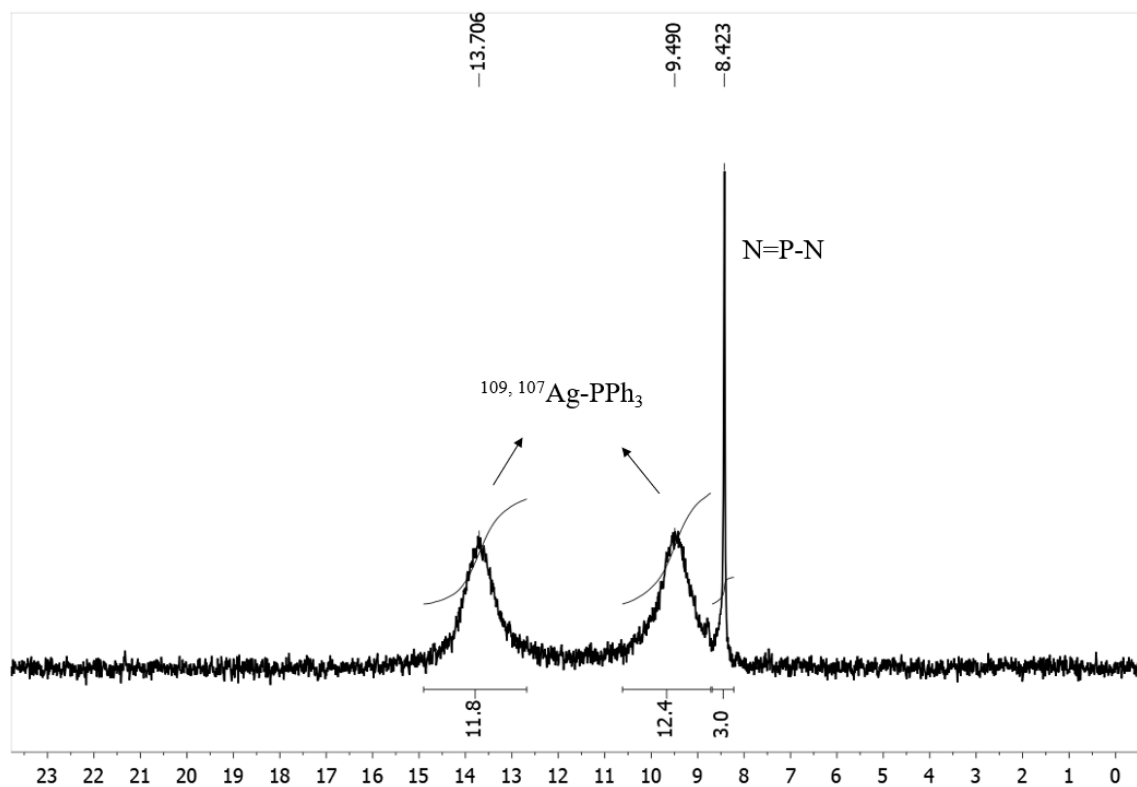


Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol, método lineal) de $[G1-(pyAuPPh_2Me)_{12}](NO_3)_{12}$ (**10**)

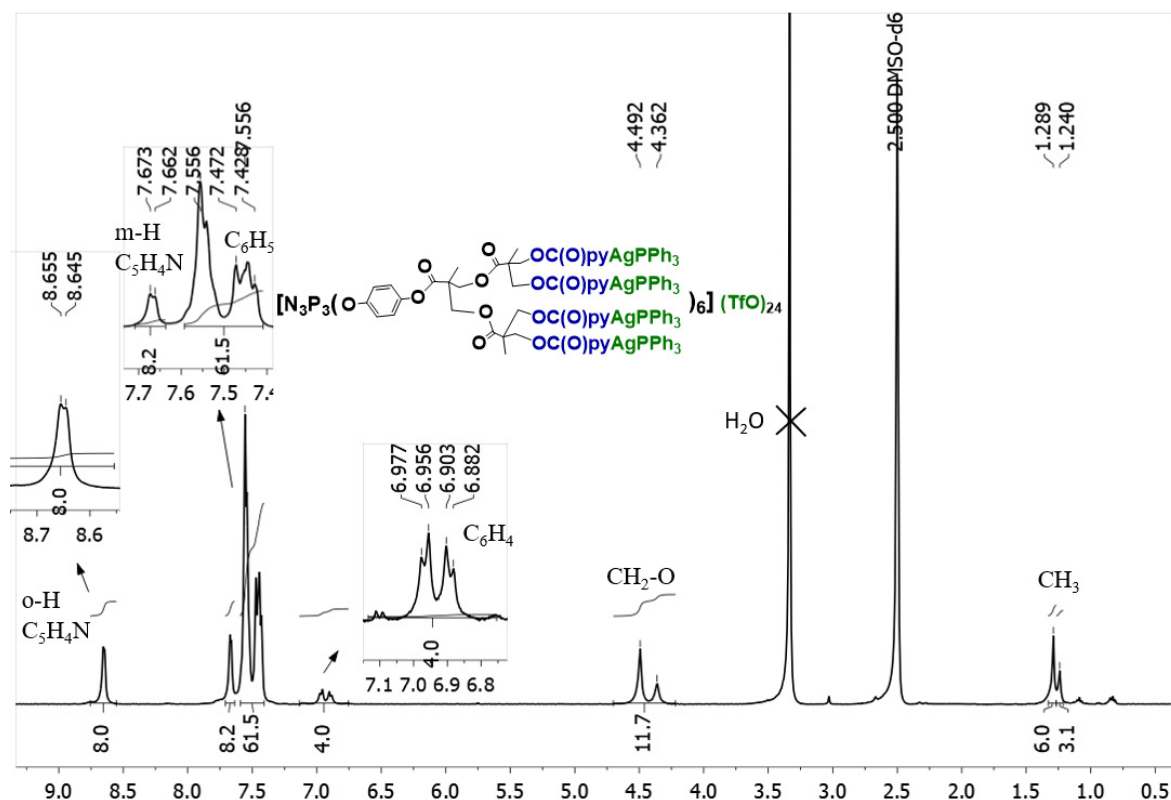
[G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (11)



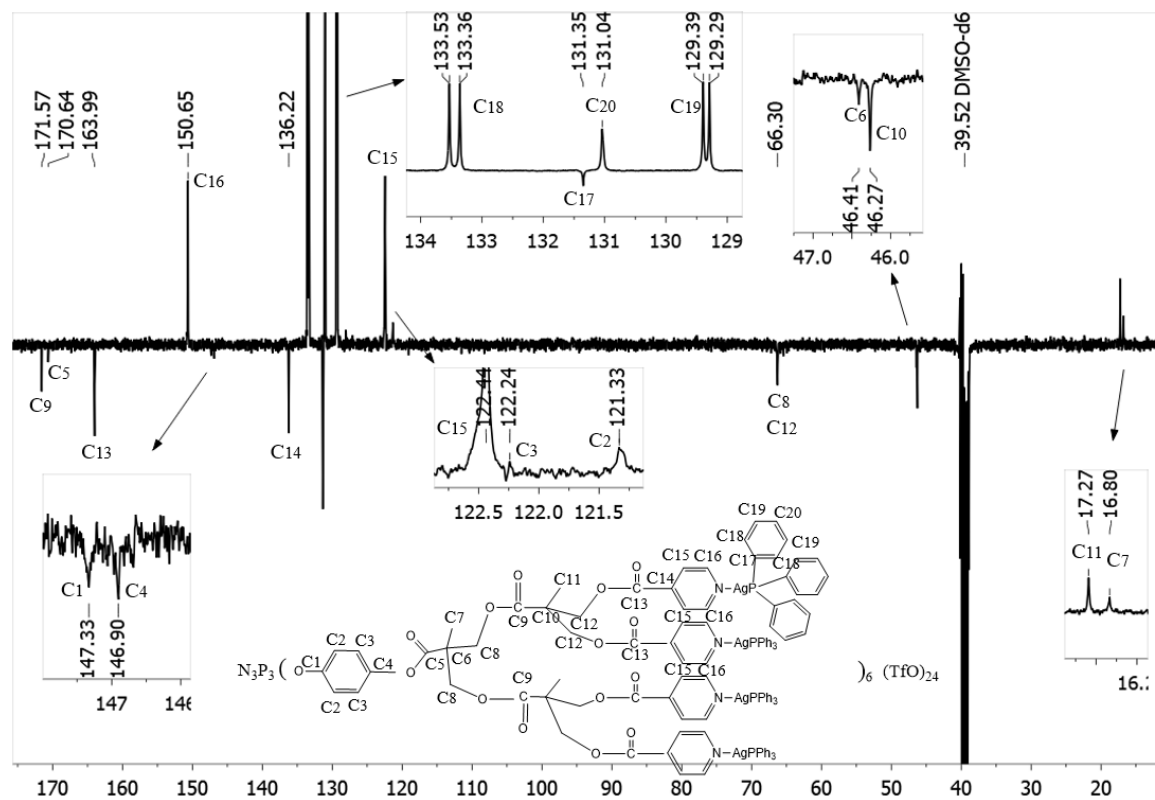
Espectro IR de [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (11)



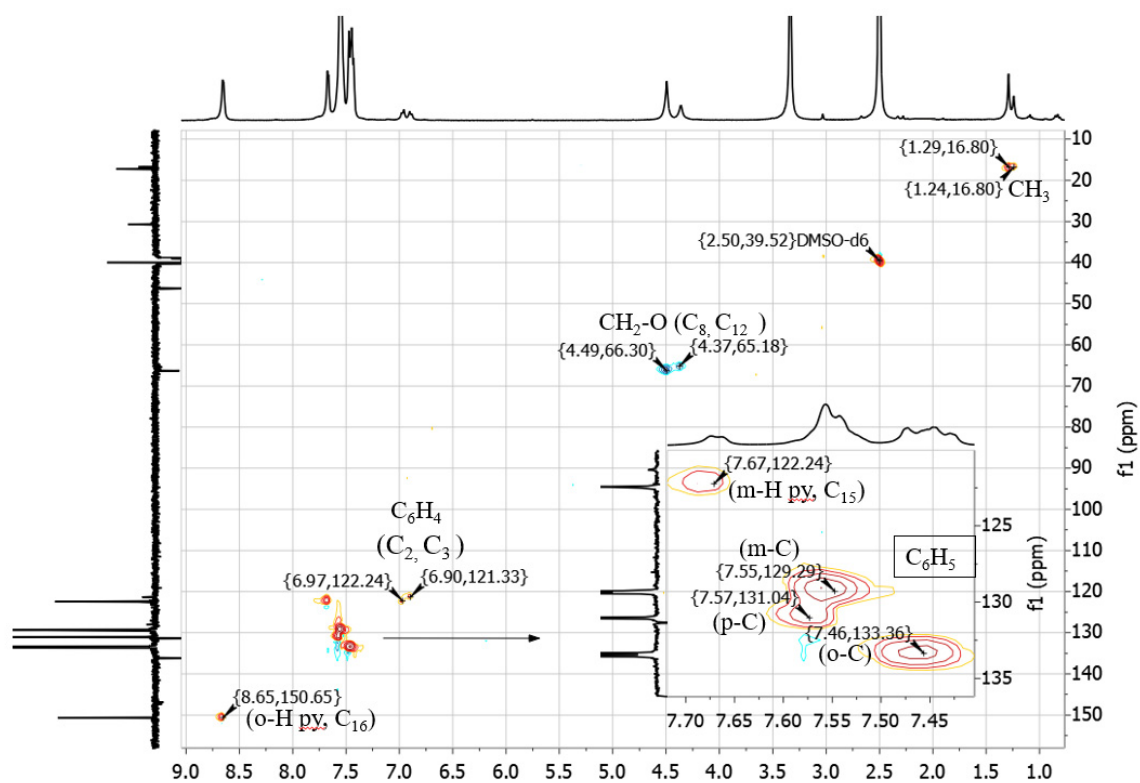
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de [G2-(pyAgPPh₃)₂₄](TfO)₂₄ (11) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



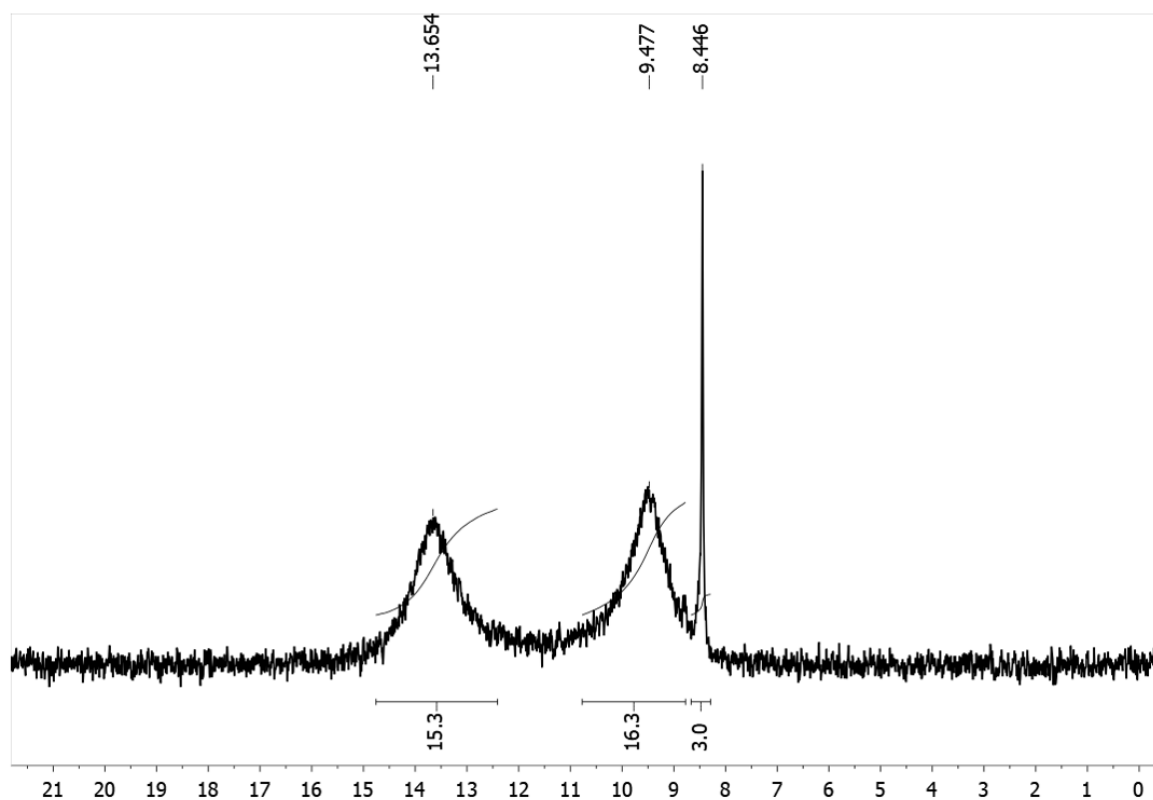
Espectro 1H RMN de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**) en $(CD_3)_2SO$



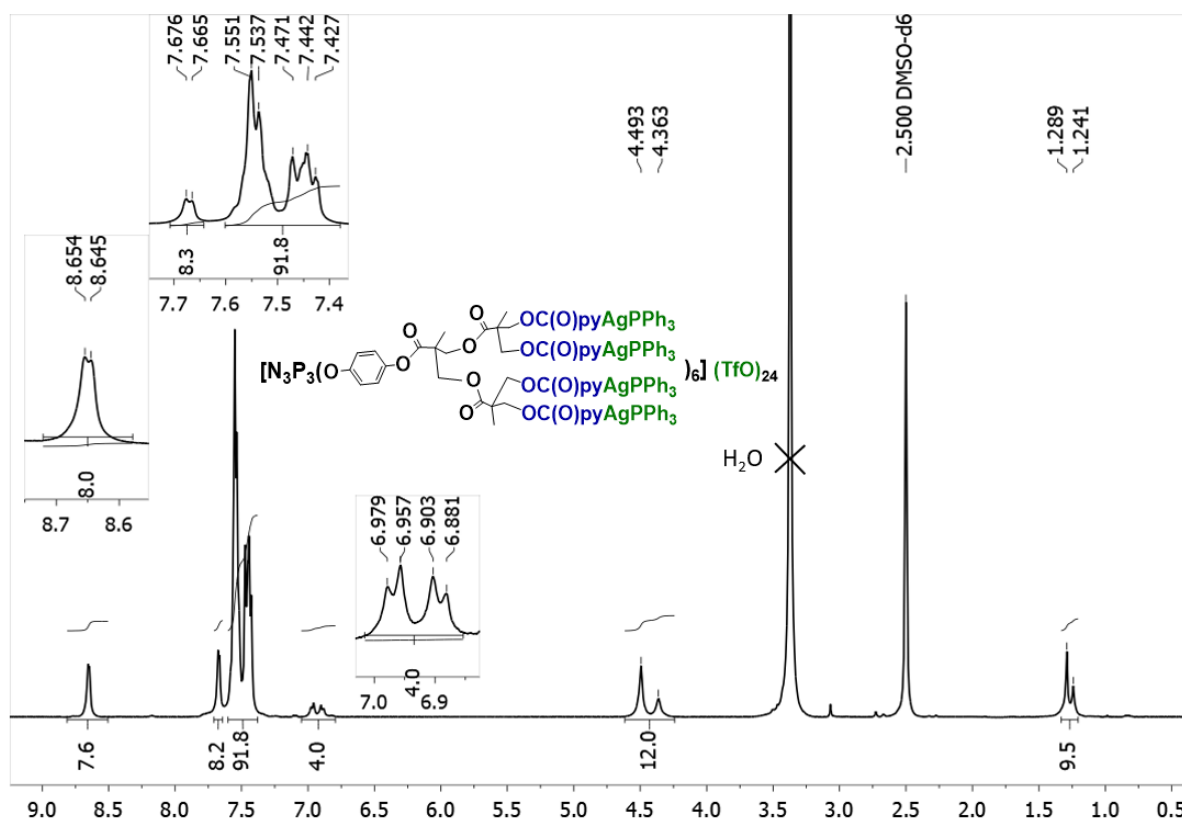
Espectro $^{13}C\{^1H\}$ RMN (APT) de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**) en $(CD_3)_2SO$



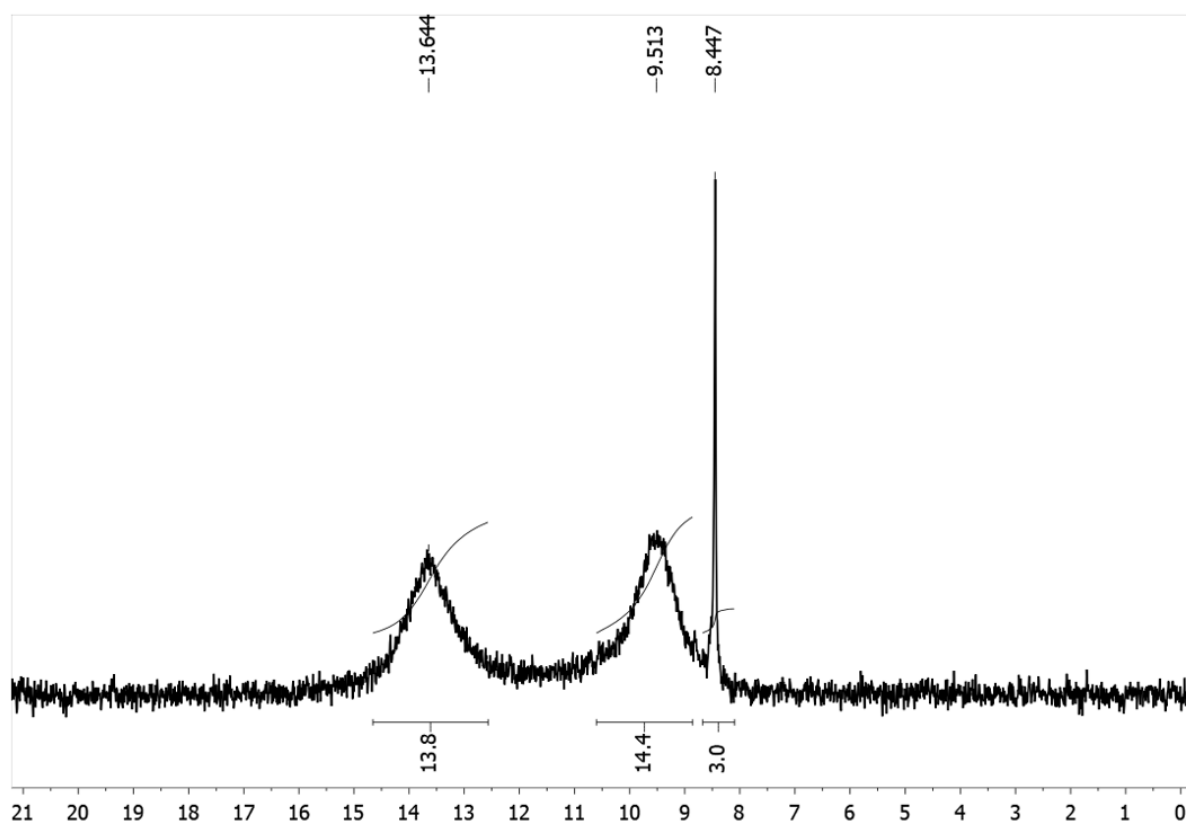
Espectro HSQC ^1H - ^{13}C RMN de $[\text{G2}-(\text{pyAgPPh}_3)_{24}](\text{TfO})_{24}$ (**11**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



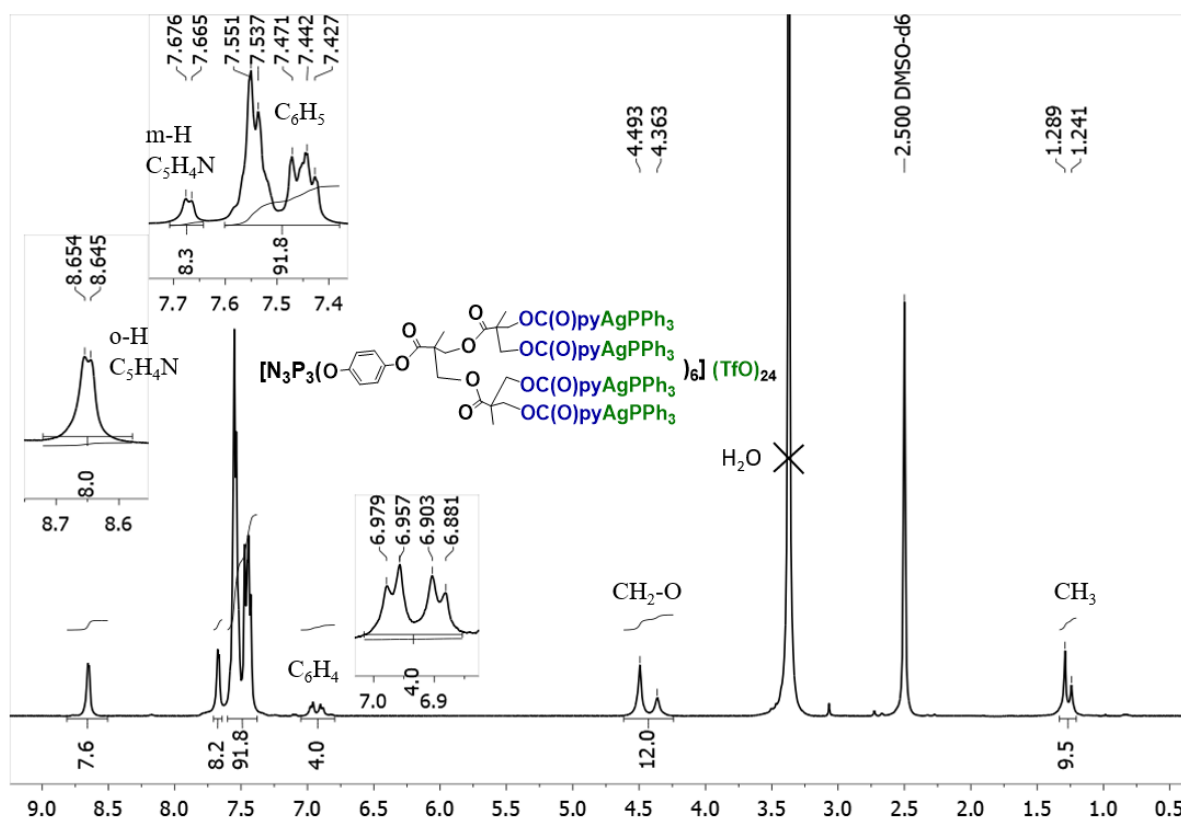
Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de $[\text{G2}-(\text{pyAgPPh}_3)_{24}](\text{TfO})_{24}$ (**11**) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ tras 48 h a T^a ambiente



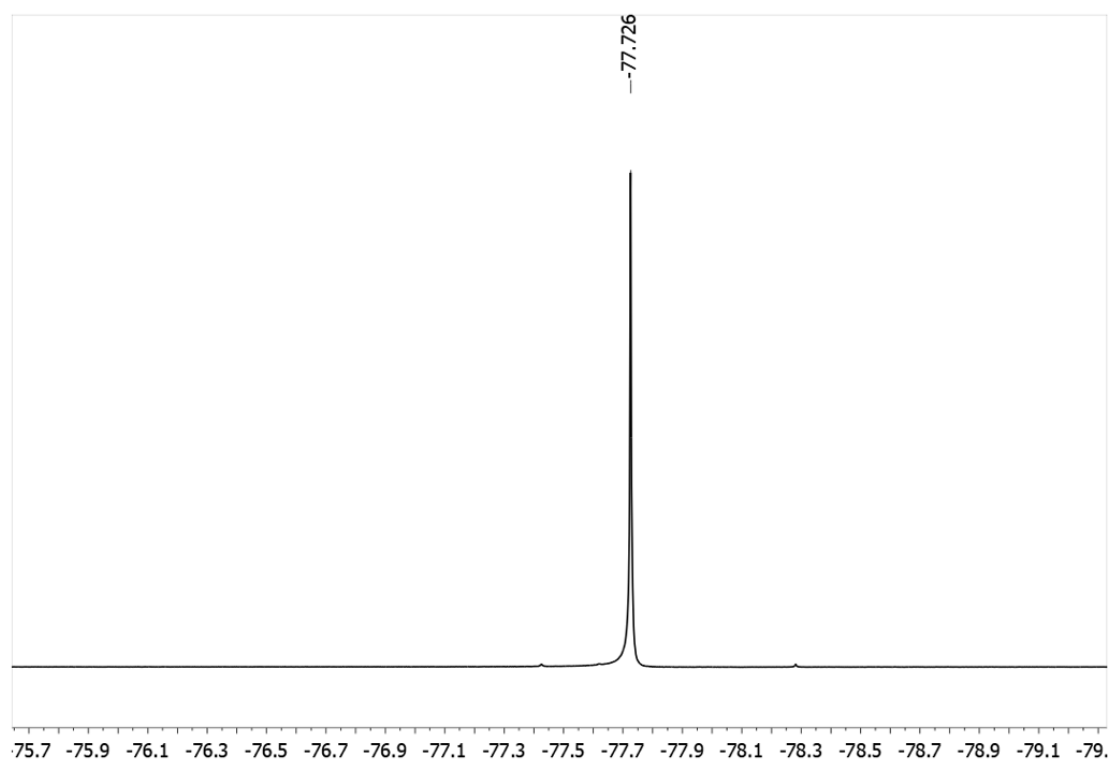
Espectro 1H RMN de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11) en $(CD_3)_2SO$ tras 48h a T^a ambiente



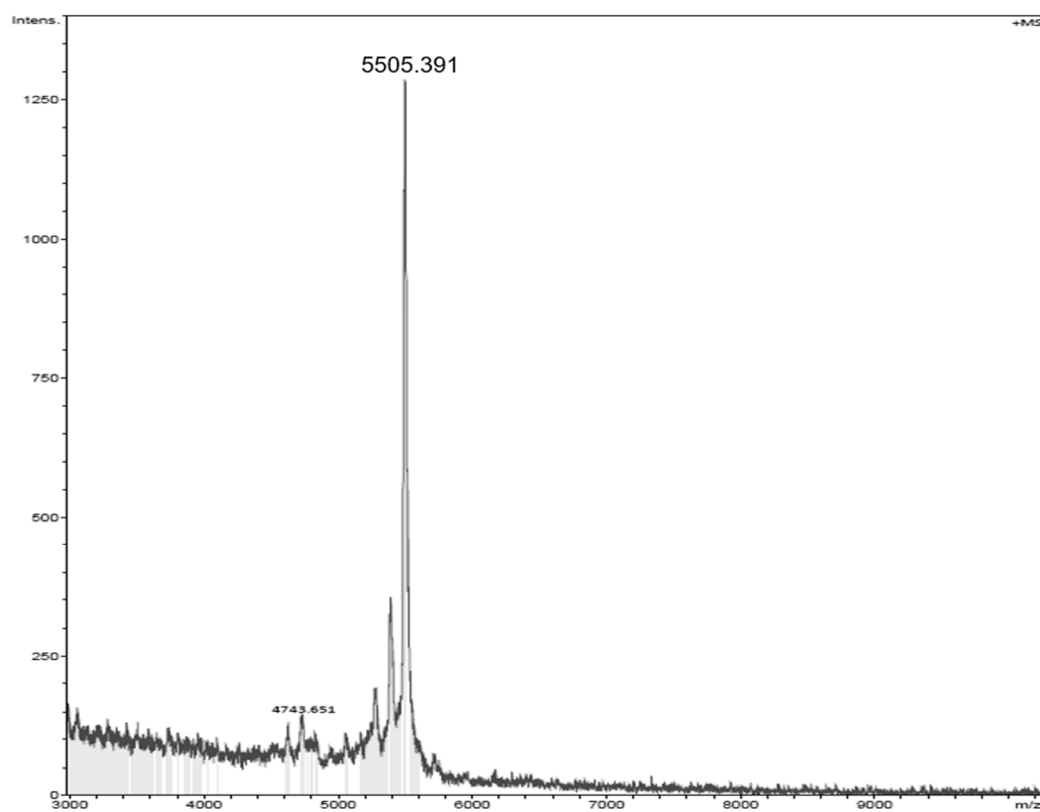
Espectro $^{31}P\{^1H\}$ RMN de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente



Espectro 1H RMN de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11) en $(CD_3)_2SO$ tras 7 días a T^a ambiente



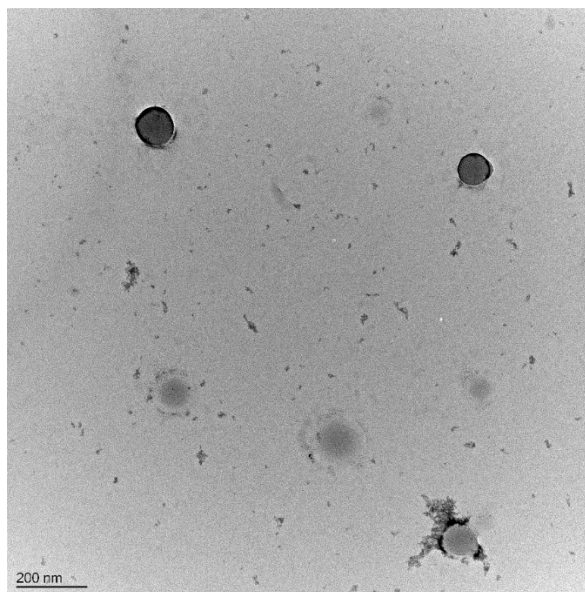
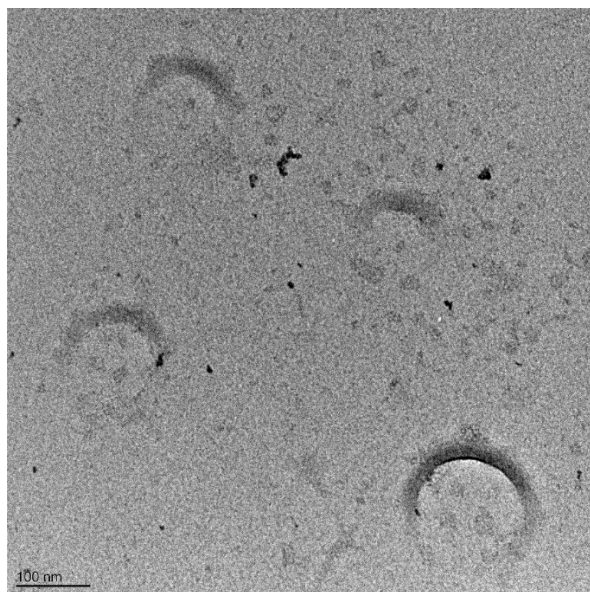
Espectro $^{19}F\{^1H\}$ RMN de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11) en $(CD_3)_2SO$



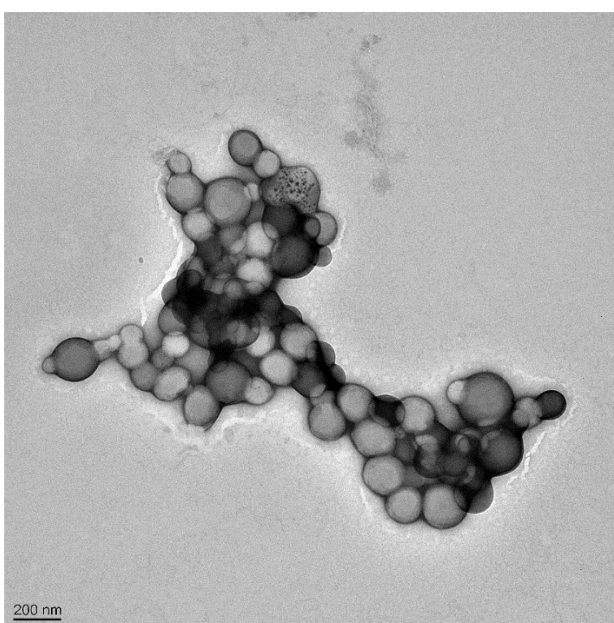
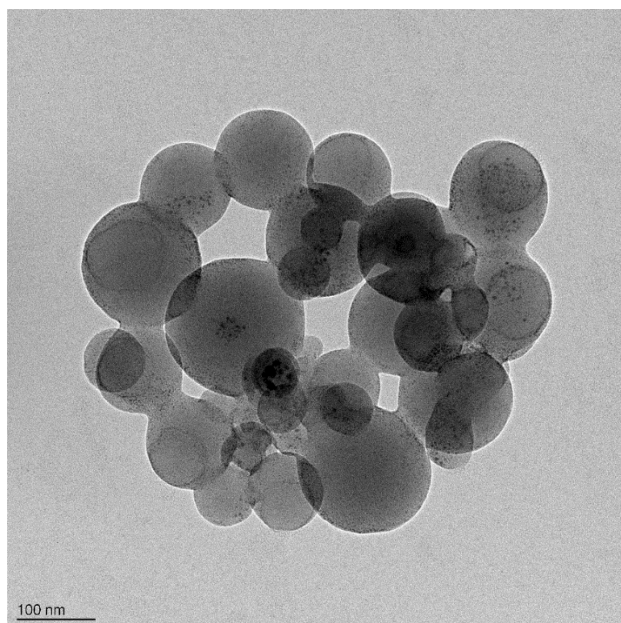
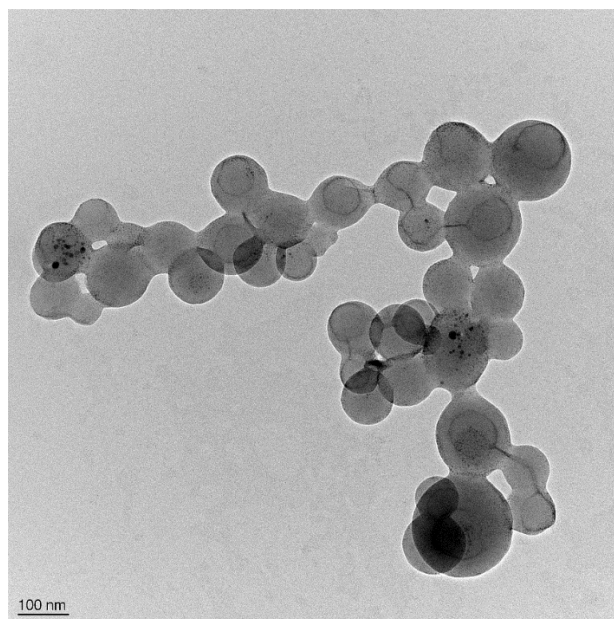
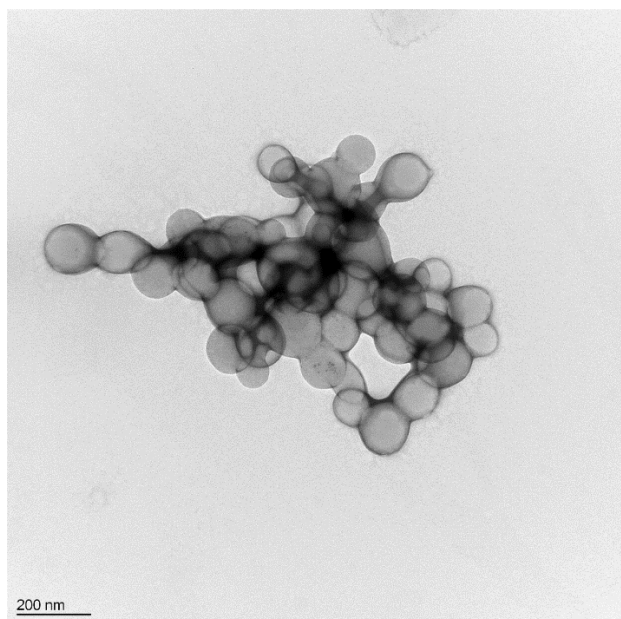
*Espectro MS (MALDI-TOF, ditranol, método reflector) de $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (**11**)*

5.4 - ANEXO 4. IMÁGENES DE TEM

Compuesto [G1-(pyAgPPh₃)₁₂](TfO)₁₂ (6)



Compuesto $[G2-(pyAgPPh_3)_{24}](TfO)_{24}$ (11)



6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] (a) J.E. Mark, H.R. Allcock, R. West, *Inorganic Polymers*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, **1992**, Cap.3. (b) H.R. Allcock, *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley-Interscience: New York, **2003**.
- [2] (a) C.H. Honeyman, I. Manners, C.T. Morrissey, H.R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 17, 7035 y referencias dentro. (b) G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alonso, P. Gómez-Elipé, P.A. González, G. Sánchez, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, 59, 1879. (c) C.W. Allen, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 119. (d) R. De Jaeger, M. Gleria, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, 23, 179. (e) H.R. Allcock, J.L. Desorcie, G.H. Riding, *Polyhedron*, **1987**, 6, 119. (f) V. Chandrasekhar, K.R. Justin Thomas, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 1.
- [3] Para una selección de revisiones de fosfazenos, ver: (a) H. R. Allcock. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*. Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2003**. (b) M. Gleria, R. De Jaeger. Eds. *Synthesis and Characterization of Polyphosphazenes (Vol. I), Applicative Aspects of Polyphosphazenes (Vol. II), and Applicative Aspects of Cyclophosphazenes (Vol. III)*; Nova Science Publishers, Inc.: New York, **2004**. (c) H. R. Allcock. The expanding field of polyphosphazene high polymers. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 1856–1862.
- [4] Basharat, M., Liu, W., Zhang, S., Abbas, Y., Wu, Z., Wu, D. Poly(cyclotriphosphazene-co-tris(4-hydroxyphenyl)ethane) Microspheres with Intrinsic Excitation Wavelength Tunable Multicolor Photoluminescence. *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2019**, 220 (18)
- [5] Henke, H.; Brüggemann, O.; Teasdale, I. Branched Macromolecular Architectures for Degradable, Multifunctional Phosphorus- Based Polymers. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, 38, 1600644.
- [6] Ullah, R.S.; Wang, L.; Yu, H.; Abbasi, N. M.; Akram, M.; ul-Adbin, Z.; Saleem, M.; Haroon, M.; Khan, R.U. Synthesis of polyphosphazenes with different side groups and various tactics for drug delivery. *RSC Adv.* **2017**, 7, 23363-23391.
- [7] (a) Magiri, R.; Mutwiri, G.; Wilson, H.L. Recent advances in experimental polyphosphazene adjuvants and their mechanisms of action. *Cell and Tissue Research* **2018**, 374, 465–471. (b) Teasdale, I. Stimuli-Responsive Phosphorus-Based Polymers. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 1445–1456.
- [8] (a) Caminade, A.-M.; Ouali, A.; Hameau, A.; Laurent, R.; Rebout, C.; Delavaux-Nicot, B.; Turrin, C.-O.; Moineau Chane-Ching, K.; Majoral, J.-P. Cyclotriphosphazene, an old compound applied to the synthesis of smart dendrimers with tailored properties. *Pure Appl. Chem.* **2016**, 88, 919-929. (b) Caminade, A.-M.; Hameau, A.; Majoral, J.-P. The specific functionalization of cyclotriphosphazenes for the synthesis of smart dendrimers. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 1810–1822.

- [9] (a) S. Medici, M. Peana, G. Crisponi, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, M. Remelli, M. A. Zoroddu. Silver coordination compounds: a new horizon in medicine. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 327-328, 349-359. (b) W. Sim, R. T. Barnard, M. A. T. Blaskovich, Z. M. Ziora. Antimicrobial Silver in Medicinal and Consumer Applications: A Patent Review of the Past Decade (2007-2017). *Antibiotics* **2018**, 7, 93. (c) X. Liang, S. Luan, Z. Yin, M. He, C. He, L. Yin, Y. K. Zou, Z. Yuan, L. Li, X. Song, C. Lv, W. Zhang. Recent advances in the medical use of silver complex. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 157, 62-80 y referencias citadas dentro. (d) Roy, A. ; Bulut, O.; Some, S.; Mandal, A.K.; Yilmaz, M.D. Green synthesis of silver nanoparticles: biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity. *RSC Adv.* **2019**, 9, 2673-2702. (e) Liao, C.; Li, Y.; Tjong, S.C. Bactericidal and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, **449**. (f) Some, S.; Sen, I.K.; Mandal, A.; Aslan, T.; Ustun, Y.; Yilmaz, E.Ş.; Katı, A.; Demirbas, A.; Mandal, A.K.; Ochoy, I. Biosynthesis of silver nanoparticles and their versatile antimicrobial properties. *Mat. Res. Express* **2019**, 6, 012001.
- [10] Banti, C.N.; Hadjikakou, S.K. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver (I) compounds. *Metallomics*, **2013**, 5, 569-596 y referencias dentro.
- [11] (a) S. Medici, M. Peana, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi, M. A. Zoroddu. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 329–350. (b) B. Klebowski, J. Depciuch, M. Parlinska-Wojtan, J. Baran. Applications of Noble Metal-Based Nanoparticles in Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 4031. (c) V. del Solar, M. Contel. Metal-based antibody drug conjugates. Potential and challenges in their application as targeted therapies in cancer. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, 199, 110780.
- [12] Mármol, I.; Montanel-Perez, S.; Royo, J.C.; Gimeno, M.C.; Villacampa, M.D.; Rodríguez-Yoldi, M.J.; Cerrada, E. Gold(I) and Silver(I) Complexes with 2-anilinopyridine-Based Heterocycles as Multitarget Drugs against Colon Cancer. *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 17732-17745.
- [13] A. Ota, M. Tajima, K. Mori, E. Sugiyama, V. H. Sato, H. Sato. The selective cytotoxicity of silver thiosulfate, a silver complex, on MCF-7 breast cancer cells through ROS-induced cell death. *Pharmacol. Rep.* **2021**, 73, 847-857.
- [14] M.A. Almalki, A.Y.Z. Khalifa. Silver nanoparticles synthesis from *Bacillus* sp KFU36 and its anticancer effect in breast cancer MCF-7 cells via induction of apoptotic mechanism. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, **2020**, 204, 111786.
- [15] Andleeb, A.; Andleeb, A.; Asghar, S.; Zaman, G.; Tariq, M.; Mehmood, A.; Nadeem, M.; Hano, C.; Lorenzo, J.M.; Abbasi, B.H. A Systematic Review of Biosynthesized Metallic Nanoparticles as a Promising Anti-Cancer-Strategy. *Cancers*, **2021**, 13, 2818.

- [16] (a) Fernández-Moreira, V.; Herrera, R.P.; Gimeno, M.C. Anticancer properties of gold complexes with biologically relevant ligands. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*(2), 247-269. (b) Luengo, A.; Redrado, M.; Marzo, I.; Fernández-Moreira, V.; Gimeno, M.C. Luminescent Re(I)/Au(I) Species As Selective Anticancer Agents for HeLa Cells. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 8960-8970. (c) Redrado, M.; Fernández-Moreira, V.; Gimeno, M.C. Theranostics Through the Synergistic Cooperation of Heterometallic Complexes. *Chem. Med. Chem.*, **2021**, *16*(6), 932-941. (d) Bär, S.I.; Gold, M.; Schleser, S.W.; Rehm, T.; Bär, A.; Köhler, L.; Carnell, L.R.; Biersack, R.; Schobert, R. Guided Antitumoral Drugs: (Imidazol-2-ylidene)(L)gold(I) Complexes Seeking Cellular Targets Controlled by the Nature of Ligand L. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*(15), 5003-5010.
- [17] Gleria, M., De Jaeger, R., Eds. Synthesis and Characterization of Polyphosphazenes (Vol.I), Applicative Aspects of Polyphosphazenes (Vol.II), and Applicative Aspects of Cyclophosphazenes (Vol.III), *Nova Science Publishers, Inc*: New York, **2004**.
- [18] (a) Allcock, H. R.; Desorcie, J. L.; Riding, G. H. The organometallic chemistry of phosphazenes. *Polyhedron* **1987**, *6*, 119–157. (b) Chandrasekhar, V.; Thomas, K. R. J. Coordination and organometallic chemistry of cyclophosphazenes and polyphosphazenes. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 1–31. (c) Chandrasekhar, V.; Nagendran, S. Phosphazenes as scaffolds for the construction of multisite coordination ligands. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 193–203. (d) Chandrasekhar, V.; Krishnan, V. Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.* **2002**, *53*, 159–211. (e) Steiner, A.; Zacchini, S.; Richards, P. I. From neutral iminophosphoranes to multianionic phosphazenes. The coordination chemistry of imino-aza-P(V) ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *227*, 193–216. (f) Pertici, P.; Vitulli, G.; Gleria, M.; Facchin, G.; Milani, R.; Bertani, R. Metal-Containing Poly(Organophosphazenes). *Macromol. Symp.* **2006**, *235*, 98–114.
- [19] (a) Lee, S. B.; Song, S. C.; Jin, J. I.; Sohn, Y. S. Synthesis and antitumor activity of polyphosphazene/methoxy-poly(ethylene glycol)/(diamine)platinum(II) conjugates. *Polym. J.* **1999**, *31*, 1247–1252. (b) Song, S.-C.; Lee, S. B.; Lee, B. H.; Ha, H.-W.; Lee, K.-T.; Sohn, Y. S. Synthesis and antitumor activity of novel thermosensitive platinum(II)-cyclotriphosphazene conjugates. *J. Controlled Release* **2003**, *90*, 303–311. (c) Kim, Y. S.; Song, R.; Chung, H. C.; Jun, M. J.; Sohn, Y. S. Coordination modes vs. antitumor activity: synthesis and antitumor activity of novel platinum(II) complexes of N-substituted amino dicarboxylic acids. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 98–104. (d) Jun, Y. J.; Kim, J. I.; Jun, M. J.; Sohn, Y. S. Selective tumor targeting by enhanced permeability and retention effect. Synthesis and antitumor activity of polyphosphazene-platinum(II) conjugates. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1593–1601. (e) Song, R.; Joo Jun, Y.; Ik Kim, J.; Jin, C.; Sohn, Y. S. Synthesis, characterization, and tumor selectivity of a

- polyphosphazene-platinum(II) conjugate. *J. Controlled Release* **2005**, *105*, 142–150. (f) Jadhav, V. B.; Jun, Y. J.; Song, J. H.; Park, M. K.; Oh, J. H.; Chae, S. W.; Kim, I.-S.; Choi, S.-J.; Lee, H. J.; Sohn, Y. S. A novel micelle-encapsulated platinum(II) anticancer agent. *J. Controlled Release* **2010**, *147*, 144–150. (g) Avaji, P. G.; Joo, H. I.; Park, J. H.; Park, K. S.; Jun, Y. J.; Lee, H. J.; Sohn, Y. S. Synthesis and properties of a new micellar polyphosphazeneplatinum(II) conjugate drug. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 45–52.
- [20] H. Henke, K. Kryeziu, J. Banfic, S. Theiner, W. Körner, O. Brüggemann, W. Berger, B. K. Keppler, P. Heffeter, I. Teasdale. Macromolecular Pt(IV) Prodrugs from Poly(organo)phosphazenes. *Macromolec. Biosci.* **2016**, *16*, 1239-1249.
- [21] E. Gascón, S. Maisanaba, I. Otal, E. Valero, G. Repetto, P. G. Jones, J. Jiménez. (Amino)cyclophosphazenes as Multisite Ligands for the Synthesis of Antitumoral and Antibacterial Silver(I) Complexes. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 2464-2483.
- [22] (a) M. Bardají, O. Crespo, A. Laguna, A.K. Fischer. Structural characterization of silver (I) complexes $[Ag(O_3SCF_3)(L)]$ ($L = PPh_3, PPh_2Me, SC_4H_8$) and $[AgLn](CF_3SO_3)$ ($n = 2-4$), ($L = PPh_3, PPh_2Me$). *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *304*, 7–16. (b) Contel, M.; Jiménez, J.; Jones, P. G.; Laguna, A.; Laguna, M. Mesitylgold complexes: synthesis and reactivity; crystal structure of $[\{ (Ph_3P)Au(\mu\text{-mes})Ag(tht) \}_2][SO_3CF_3]_2$ (mes = mesityl, tht = tetrahydrothiophene). *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1994**, *17*, 2515–2518. (c) Terroba, R.; Hursthouse, M. B.; Laguna, M.; Mendia, A. Unexpected diastereoisomeric-trimers in the crystalline structure of triflatetriphenylphosphinesilver(I). *Polyhedron*, **1999**, *18*, 807–810. (d) R. Usón, A. Laguna, J. Buil. Neutral bis(pentafluorophenyl)triphenylarsinegold(III) complexes. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *85*, 403-408.
- [23] O. Villanova. Trabajo final de grado. “(Piridinoxi)ciclotrifosfazenos como ligandos polidentados para la síntesis de complejos de oro y plata antibactericidas”. **2020**.
- [24] D.Abad. Trabajo final de grado. Síntesis y caracterización y aplicaciones catalíticas de metalodendrimeros de oro basados en fosfacenos. **2015**.
- [25] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J.Barberá, L. Oriol. New Liquid Crystalline Materials Based On Two Generations Of Dendronized Cyclophosphazenes. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16801-16814.
- [26] J. Jimenez, A. Laguna, M. Benouazzane, J. A. Sanz, C. Díaz, M. L. Valenzuela, P. G. Jones, Metallocyclo- and Polyphosphazenes Containing Gold or Silver: Thermolytic Transformation into Nanostructured Materials. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 13509-13520

- [27] G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alvárez, P. Gómez, P.A. González. Preparation of a New Type of Phosphazene High Polymers containing 2,2'-Dioxybiphenyl Groups. *Macromolecules*, **1996**, 29, 16, 5320-5325.
- [28] (a) G.A. Carriedo, F.J. García Alonso, J.L. García Álvarez, C. Díaz, M.L. Valenzuela. Synthesis and spectroscopic properties of a new high molecular weight poly-spirophosphazene-oxypyridine copolymer and its complexes with W(CO)₅ fragments. *Polyhedron*, **2002**, 21, 2587-2592. (b) R.S. Narayanan, V. Chandrasekhar. Molecular, 1D and 2D assemblies from hexakis (3-pyridyloxy)cyclophosphazene containing 20-membered metallamacrocyclic motifs. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 2273.
- [29] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th ed., Wiley, New York, **1986**, pp.254.
- [30] (a) Lawrance, G. A. Coordinated Trifluoromethanesulfonate and Fluorosulfate. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 17-33. (b) Johnston, D. H.; Shriver, D. F. Vibrational Study of the Trifluoromethanesulfonate Anion: Unambiguous Assignment of the Asymmetric Stretching Modes. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1045-1047.
- [31] Johnson, N.A.; Southerland, M. R.; Youngs, W.J. Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts. *Molecules* **2017**, 22, 1263.
- [32] (a) Hackenberg, F.; Lally, G.; Müller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Quaglia, D.; Streciwilk, W.; Tacke, M. Novel symmetrically p-benzylsubstituted 4,5-diaryl-imidazole N-heterocyclic carbene-silver(I) acetate complexes. Synthesis and biological evaluation. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 717, 123–134. (b) Hackenberg, F.; Lally, G.; Müller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Quaglia, D.; Streciwilk, W.; Tacke, M. Synthesis and biological evaluation of N-heterocyclic carbenesilver(I) acetate complexes derived from 4,5-ditolyl-imidazole. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, 395, 135–144. (c) Streciwilk, W.; Cassidy, J.; Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Tacke, M. Synthesis, cytotoxic and antibacterial studies of p-benzyl-substituted NHC-silver(I) acetate compounds derived from 4,5 di-p-diisopropylphenyl- or 4,5-di-p-chlorophenyl- 1H-imidazole. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 749, 88–99.
- [33] (a) McCann, M.; Coyle, B.; McKay, S.; McCormack, P.; Kavanagh, K.; Devereux, M.; McKee, V.; Kinsella, P.; O'Connor, R.; Clynes, M. Synthesis and X-ray crystal structure of [Ag(phendio)₂]-ClO₄ (phendio = 1,10-phenanthroline-5,6-dione) and its effects on fungal and mammalian cells. *BioMetals* **2004**, 17, 635–645. (b) Deegan, C.; Coyle, B.; McCann, M.; Devereux, M.; Egan, D. A. *In vitro* anti-tumour effect of 1,10 phenanthroline-5,6-dione (phendione), [Cu(phendione)₃](ClO₄)₂·4H₂O and [Ag(phendione)₂](ClO₄) using human epithelial cell lines. *Chem.-Biol. Interact.* **2006**, 164, 115–125.

- [34] Thati, B.; Noble, A.; Creaven, B. S.; Walsh, M.; McCann, M.; Kavanagh, K.; Devereux, M.; Egan, D. A. RETRACTED: *In vitro* anti-tumour and cyto-selective effects of coumarin-3-carboxylic acid and three of its hydroxylated derivatives, along with their silver-based complexes, using human epithelial carcinoma cell lines. *Cancer Lett.* **2007**, *248*, 321-331.
- [35] Thati, B.; Noble, A.; Creaven, B. S.; Walsh, M.; McCann, M.; Devereux, M.; Kavanagh, K.; Egan, D. A. Role of cell cycle events and apoptosis in mediating the anti-cancer activity of a silver(I) complex of 4-hydroxy-3-nitro-coumarin-bis(phenanthroline) in human malignant cancer cells. *Eur J. Pharmacol.* **2009**, *602*, 203-214.
- [36] (a) Ott, I.; Koch, T.; Shorafa, H.; Bai, Z.; Poeckel, D.; Steinhilber, D.; Gust, R. Synthesis, cytotoxicity, cellular uptake and influence on eicosanoid metabolism of cobalt-alkyne modified fructoses in comparison to auranofin and the cytotoxic COX inhibitor Co-ASS. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2282-2286. (b) Ortego, L.; Cardoso, F.; Martins, S.; Fillat, M. F.; Laguna, A.; Meireles, M.; Villacampa, M. D.; Gimeno, M. C. Strong Inhibition of thioredoxin reductase by highly cytotoxic gold(I) complexes. DNA binding studies. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *130*, 32-37.
- [37] Goitia, H.; Nieto, Y.; Villacampa, M. D.; Kasper, C.; Laguna, A.; Gimeno, M. C. Antitumoral Gold and Silver Complexes with Ferrocenyl-Amide Phosphines. *Organometallics* **2013**, *32*, 6069-6078.
- [38] A. Uslu, S. Yesilot. Recent advances in the supramolecular assembly of cyclophosphazene derivatives. *Dalton Trans.*, **2021**, *50*, 2324.
- [39] R. Vidal. Síntesis y caracterización de dendrímeros fosfazeno anfífilos para su uso como transportadores de fármacos. **2019**.
- [40] Tahara, H.; Matsuda, S.; Yamamoto, Y.; Yoshizawa, H.; Fujita, M.; Katsuoka, Y.; Kasahara, T. High-content image analysis (HCIA) assay has the highest correlation with direct counting cell suspension compared to the ATP, WST-8 and Alamar blue assays for measurement of cytotoxicity. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2017**, *88*, 92-99.